SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Vesna Šupak Smolčić

IZRADA KONTINUIRANIH REFERENTNIH KRIVULJA ZA NAJČEŠĆE BIOKEMIJSKE I HEMATOLOŠKE LABORATORIJSKE POKAZATELJE KOD TRUDNICA

Doktorski rad

Mentor:
prof. dr. sc. Lidija Bilić-Zulle

Rijeka, 2026.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Vesna Šupak Smolčić

DEVELOPMENT OF CONTINUOUS REFERENCE CURVES FOR THE MOST COMMON BIOCHEMICAL AND HAEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PREGNANCY

Doctoral thesis

Supervisor:
Professor Lidija Bilić-Zulle, PhD

Rijeka, 2026.

Mentor rada: prof. dr. sc. Lidija Bilić-Zulle

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)
2. _____ (titula, ime i prezime)
3. _____ (titula, ime i prezime)
4. _____ (titula, ime i prezime)
5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____ (UDK broj dodjeljuje Knjižnica Medicinskog fakulteta u Rijeci)

PREDGOVOR

Splet okolnosti i tijek izrade ovog rada mogao bi opisati samo najfleksibilniji GAMLSS model. Višestruke kovarijate, mnoštvo zbunjujućih čimbenika i nekoliko sitnih ograničenja istraživanja života ipak su uspjeli modelirati ovaj konačni uradak.

Na početku jedno veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bilić-Zulle koja već 20 godina s jednakim entuzijazmom oblikuje moje poznavanje znanstvenog rada, matematičko-statističkih pristupa i želju za otkrivanjem novog. Budući da mentorstvo nije jednostavan odnos, s vremenom je, osim mentora, postala i velika podrška u svim drugim aspektima mog života, što se posebno istaknulo u velikoj završnici ovoga rada.

Neizmjerna zahvala svima onima koji su izravno doprinijeli izradi i ostvarenju ciljeva ovog rada, od regrutiranja trudnica, prikupljanja uzoraka, motiviranja sudionica, statističke i metodološke podrške, sve do motivacijskih razgovora, psihološke i logističke podrške, a to su:

Dragana Antončić, Lucija Franin, Iva Vrdoljak-Colo, Sonja Homar, Mihovil Horvat, Sabina Matejčić, Adrijana Gašparović Brnčić, Jenny Kamber Škufca i njezine vježbačice u Malom Svijetu, Monica Lazarić i njezine vježbačice u Fit Mommy, izv. prof. dr. sc. Darko Mekterović i doc. dr. sc. Mario Lovrić.

Veliko hvala cijelom kolektivu Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Rijeka koji su s neizmjernim strpljenjem obrađivali svaku trudnicu koja je dolazila na prijam laboratorija.

Posebna zahvala svima koji su uvijek uskočili i pomogli onda kada je to bilo najpotrebnije: mama Željka, Irena, Martina, Milan, Kristijan, mama Dragica.

Ovaj je rad ugledao svjetlo dana jer glava može raditi samo kada je srce na svome mjestu, a moje srce, glavu i sve ostalo moje čuvaju i na okupu drže moji Tomica, Uma i Gita.

Ovaj rad izrađen je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka u okviru projekta Sveučilišta u Rijeci pod nazivom „Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za najčešće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje kod trudnica“, broj: uniri-iskusni-biomed-23-15, voditeljice prof. dr. sc. Lidija Bilić-Zulle.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Temeljem prospektivno prikupljenih podataka, izraditi kontinuirane referentne krivulje za najčešće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje u trudnoći te procijeniti njihovo slaganje s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne, a koji se rutinski izvještavaju na laboratorijskim nalazima trudnica. Kontinuirane referentne krivulje bit će integrirane u računalni alat koji omogućuje grafički prikaz referentnih krivulja i položaja pojedinačnog nalaza trudnice.

Ispitanice i metode: Prospektivno istraživanje provedeno je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka od rujna 2022. do prosinca 2025. Kriteriji uključivanja: dob ≥18 godina, jednoplodna trudnoća i normalni nalazi ultrazvuka i prenatalnog probira te povoljan ishod trudnoće. Kriteriji isključivanjau: bolest u posljednjih mjesec dana, komplikacije povezane s trudnoćom, medicinski potpomognuta oplodnja i kronična upotreba lijekova. Sve su trudnice potpisale informirani pristanak i ispunile upitnik o životnim navikama i zdravstvenom stanju. Kompletna krvna slika izrađena je na Beckman Coulter ili Sysmex XN-3100, sedimentacija eritrocita pomoću iSED-a, biokemijski pokazatelji izmjereni su na Roche Cobas 6000 c501 ili Beckman Coulter AU480 i AU5800. Kontinuirane referentne krivulje generirane su postepenim modeliranjem primjenom matematičko-statističkog GAMLSS (engl. *General Additive Model for Location, Scale and Shape*) modela koji omogućuje istodobno modeliranje medijana, varijabilnosti, asimetrije i spljoštenosti raspodjele laboratorijskih pokazatelja prema tjednu trudnoće. Kvaliteta i stabilnost modela procijenjena je grafičkim i brojčanim kriterijima te postotkom rezultata izvan percentila referentnih krivulja. Slaganje s diskretnim referentnim rasponom iskazano je postotkom odstupanja od kontinuiranih referentnih krivulja. Analize su provedene u statističkom programu R (verzija 4.5.0). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Rezultati: U analizu je uključeno 739 uzorkovanja od 542 trudnice od 11. do 38. tjedna trudnoće, medijan dobi 31 (18-44) godina. Od ukupno 43 analizirana laboratorijska pokazatelja, njih 35 pokazalo je neslaganje između kontinuiranih referentnih krivulja i diskretnih referentnih raspona od 5,5% do 66,8%. Udio lažno povišenih interpretacija iznosio je od 5,6% do 64,9%, a lažno sniženih od 3,4% do 62,0%. Grafički prikazi kontinuiranih referentnih krivulja prikazuju izraženu dinamiku odstupanja u odnosu na postojeće diskretne referentne raspone.

Zaključak: Primjena referentnih raspona za žene koje nisu trudne dovodi do sustavne pogrešne interpretacije laboratorijskih nalaza trudnica. Kontinuirane referentne krivulje specifične za gestacijsku dob koje prate nelinearne fiziološke promjene, uz njihovu digitalnu implementaciju, omogućuju precizniju, klinički smisleniju i sigurniju interpretaciju laboratorijskih nalaza u trudnoći.

Ključne riječi: Kontinuirane referentne krivulje; Laboratorijski pokazatelji; Računalna aplikacija; Referentni raspon; Statistički modeli; Trudnoća.

SUMMARY

Objectives: Using prospectively collected data, to develop continuous reference curves for the common biochemical and haematological laboratory indicators in pregnancy, and to assess their agreement with the reference ranges for non-pregnant women, routinely reported in laboratory findings of pregnant women. Continuous reference curves will be integrated into a web-based tool enabling graphical display of the reference curves and the position of individual findings for pregnant women.

Patients and methods: A prospective study was conducted at the Clinical Department for Laboratory Diagnostics of the Clinical Hospital Centre Rijeka (CHC Rijeka) from September 2022 to December 2025. Inclusion criteria: age ≥18 years, singleton pregnancy, normal ultrasound and prenatal screening findings, and favourable pregnancy outcome. Exclusion criteria: illness in the last month, pregnancy-related complications, medically assisted fertilisation, and chronic medication use. All pregnant women provided informed consent and completed a questionnaire on lifestyle habits and health status. Complete blood count was performed on Beckman Coulter DXH800 or Sysmex XN-3100, erythrocyte sedimentation on iSED, biochemical indicators on Roche Cobas 6000 c501 or Beckman Coulter AU480 and AU5800. Continuous reference curves were generated by stepwise modelling using the mathematical-statistical GAMLSS (General Additive Model for Location, Scale and Shape) model, which enables simultaneous modelling of the median, variability, asymmetry, and kurtosis of laboratory indicator distributions by gestational week. Model quality and stability were assessed by graphical and numerical criteria and by the percentage of results outside the percentiles of the reference curves. Agreement with the discrete reference range was expressed as the percentage of deviation from the continuous reference curves. Analyses were performed in R. The study was approved by the Ethics Committee of the CHC Rijeka.

Results: The analysis included 739 samples from 542 pregnant women between the 11th and 38th weeks of pregnancy, median age 31 (18–44) years. Of the 43 laboratory indicators analysed, 35 showed a discrepancy between the continuous reference curves and the discrete reference ranges, ranging from 5.5% to 66.8%. The proportion of falsely elevated interpretations ranged from 5.6% to 64.9%, and falsely lowered from 3.4% to 62.0%. Graphical representations of the continuous reference curves show pronounced dynamics compared to the existing discrete reference ranges.

Conclusion: The use of reference ranges for non-pregnant women leads to systematic misinterpretation of laboratory findings in pregnant women. Continuous, gestational age-specific reference curves that track nonlinear physiological changes, together with their digital implementation, allow for more precise interpretation of laboratory findings in pregnancy.

Key words: Clinical Laboratory Tests; Computer Applications Software; Continuous reference curves; Models, Statistical; Pregnancy; Reference Ranges.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
   1.1. Referentni rasponi 2
   1.2. Utjecaj fizioloških promjena u trudnoći na laboratorijska ispitivanja 6
   1.3. Javnozdravstveni aspekt trudnoće 11
   1.4. Matematičko-statistički modeli za izradu kontinuiranih referentnih krivulja 13
      1.4.1. Prikupljanje i priprema podataka 13
      1.4.2. Matematičko-statistički modeli regresije 13
         1.4.2.1. GAMLSS modeli 15
      1.4.3. Napredno modeliranje neizravno prikupljenih podataka 17
      1.4.4. Verifikacija izrađenih krivulja 18
      1.4.5. Izvještavanje rezultata pacijenata i mogućnost implementacije modela 21
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 23
3. ISPITANICE I METODE 24
   3.1. Ispitanice 24
   3.2. Prikupljanje uzoraka 26
   3.3. Laboratorijski pokazatelji 26
   3.4. Statističke metode 33
      3.4.1. Izrada kontinuiranih referentnih krivulja 33
         3.4.1.1. Određivanje i uklanjanje odstupnika 34
         3.4.1.2. Pretraživanje najbolje raspodjele i GAMLSS modela 34
         3.4.1.3. Definiranje kriterija za odabir modela 36
         3.4.1.4. Izračun Z-vrijednosti i provjera odabrane raspodjele za transformaciju podataka 38
         3.4.1.5. Usporedna analiza kombinacija kontroliranih parametara raspodjele μ, σ, ν, τ i odabir konačnog modela 38
         3.4.1.6. Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za laboratorijske pokazatelje u trudnoći i određivanje 95% intervala pouzdanosti za percentilne granice 41
      3.4.2. Usporedba kontinuiranih referentnih krivulja s diskretnim referentnim rasponima 42
   3.5. Izrada mrežne aplikacije za procjenu laboratorijskog nalaza 44
   3.6. Etički aspekti istraživanja 46
4. REZULTATI 47
   4.1. Čišćenje i opis podataka za analizu 47
   4.2. Kontinuirane referentne krivulje za laboratorijske pokazatelje 55
      4.2.1. Eritrociti 60

4.2.2. Hemoglobin....63
4.2.3. Hematokrit....66
4.2.4. Srednji volumen eritrocita (MCV)....69
4.2.5. Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH)....72
4.2.6. Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC)....75
4.2.7. Distribucija veličine eritrocita (RDW)....78
4.2.8. Srednji volumen trombocita (MPV)....81
4.2.9. Trombociti....84
4.2.10. Leukociti....87
4.2.11. Neutrofilni granulociti....90
4.2.12. Limfociti....93
4.2.13. Monociti....96
4.2.14. Eozinofilni granulociti....99
4.2.15. Bazofilni granulociti....102
4.2.16. Sedimentacija eritrocita....105
4.2.17. Ureja....108
4.2.18. Kreatinin....111
4.2.19. Mokraćna kiselina....114
4.2.20. Albumin....117
4.2.21. Ukupni proteini....120
4.2.22. C-reaktivni protein (CRP)....123
4.2.23. Feritin....126
4.2.24. Ukupni kolesterol....129
4.2.25. Trigliceridi....132
4.2.26. HDL kolesterol....135
4.2.27. LDL kolesterol....138
4.2.28. Laktat dehidrogenaza....141
4.2.29. Kreatin kinaza....144
4.2.30. Aspartat aminotransferaza....147
4.2.31. Alanin aminotransferaza....150
4.2.32. Alkalna fosfataza....153
4.2.33. Gama-glutamil transferaza....156
4.2.34. Alfa amilaza....159
4.2.35. Ukupni bilirubin....162
4.2.36. Željezo....165
4.2.37. Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC)....168
4.2.38. Natrij....171

4.2.39. Kalij 174
4.2.40. Kloridi 177
4.2.41. Kalcij 180
4.2.42. Magnezij 183
4.2.43. Anorganski fosfati 186
4.3. Usporedba kontinuiranih referentnih krivulja s diskretnim referentnim rasponima 189
4.4. Mrežna aplikacija za procjenu laboratorijskih nalaza 193
5. RASPRAVA 195
6. ZAKLJUČCI 219
7. LITERATURA 221
POPIS SLIKA 233
POPIS TABLICA 242
POPIS POKRATA 246
PRIVITAK 248
ŽIVOTOPIS 295

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Rezultati laboratorijskih analiza čine najveći udio medicinske dokumentacije pacijenata [1]. Iako je izazovno utvrditi utjecaj laboratorijskih nalaza na donošenje medicinskih odluka za pacijenta, procjenjuje se kako je oko 70% klinički ključnih odluka temeljeno upravo na laboratorijskim nalazima [2]. Prema konceptu „*Brain-to-brain loop*“ Lundberga i sur. koji je predstavljen prije više od 40 godina, ideja o potrebi za laboratorijskim testiranjem započinje u mozgu liječnika koji donosi odluku o koji laboratorijski test će zatražiti, a zatim prolazi kroz cijeli niz predanalitičkih, analitičkih i postanalitičkih faza te u konačnici završava u mozgu liječnika koji interpretira nalaz i donosi medicinsku odluku o pacijentu [3].

Cjelokupni proces laboratorijskog ispitivanja (engl. *total testing cycle*) uključuje predanalitičku, analitičku i postanalitičku fazu laboratorijske obrade pacijenta. Standardizacijom svih faza u laboratorijskom okružju u posljednjih dvadeset godina utjecaj nesukladnosti na rezultate laboratorijskih ispitivanja značajno se smanjio [4]. Izazov za unaprjeđenje cjelokupnog procesa laboratorijskog ispitivanja ostaje u pred-preanalitičkoj fazi i post-postanalitčkoj fazi koje se odvijaju izvan laboratorija, a prema novijim saznanjima čine veći udio nesukladnosti u cjelokupnom procesu laboratorijskog ispitivanja [5].

Pred-predanalitička faza uključuje sve korake u obradi bolesnika prije samog početka prikupljanja uzoraka poput odabira laboratorijskog testa temeljem pregleda bolesnika, dok post-postanalitička faza uključuje iščitavanje i tumačenje laboratorijskog nalaza te donošenje odluke za bolesnika temeljem istog. Tumačenje rezultata laboratorijskog ispitivanja najčešće se izvodi usporedbom rezultata bolesnika s referentnim rasponima ispisanim na nalazima što čini referentne raspone ključnim za donošenje medicinske odluke o pacijentu [6]. Osim referentnih raspona, rezultati laboratorijskih ispitivanja mogu se procjenjivati i temeljem granica kliničke odluke (eng. *reference change value, RCV*) i longitudinalnim praćenjem rezultata pojedinca uzimajući u obzir utjecaj analitičkih i bioloških varijacija na rezultate laboratorijske analize. Često su ove potonje metode korisnije u donošenju kliničkih odluka međutim zbog nedostupnosti istih na laboratorijskim nalazima referentni rasponi ostaju najčešće upotrebljavani [7-9]. Referentni rasponi upravo su zaslužni za dodjeljivanje značenja rezultatu laboratorijskog ispitivanja te bi bez njih procjena rezultata laboratorijskog ispitivanja i sav trud u standardizaciji cjelokupnog procesa laboratorijskog ispitivanja bio upitan. Međutim, pojam referentnog raspona mnogo je složeniji od samog broja za procjenu rezultata laboratorijskog ispitivanja [10].

1.1. Referentni rasponi

Referentni rasponi predstavljaju jedan od temeljnih elemenata za interpretaciju rezultata laboratorijske analize. Oni daju okvir unutar kojeg se očekuju rezultati zdrave populacije, te služe kao polazište za razlikovanje fiziološkog od potencijalno patološkog stanja. Prema definiciji referentni raspon predstavlja središnjih 95% vrijednosti raspodjele nekog pokazatelja u naizgled zdravoj populaciji [11]. Iako se u kliničkoj praksi često misli da referentni rasponi odražavaju "normalne" vrijednosti, konceptualno i metodološki oni su mnogo složeniji. Prema tradicionalnom konceptu referentni rasponi isključuju donjih 2,5% i gornjih 2,5% zdravih pojedinaca stoga rezultat izvan referentnog raspona ne znači nužno prisustvo bolesti. Nadalje, zbog metodologije izrade referentnih raspona rezultat unutar referentnog raspona također nužno ne isključuje postojanje bolesti [6]. Zbog svega navedenog preporuke za izradu referentnih raspona kao i njihova definicija razvijale su se sukladno razvoju analitičkih metoda, statističkih metoda, računalne tehnologije te razumijevanju izvora biološke varijacije [10].

Dva su osnovna pristupa u izradi populacijskih referentnih raspona. Tradicionalni pristup je izrada referentnih raspona izravnom metodom prema preporuci EP28-A3c Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards institute, CLSI*): Definiranje, uspostavljanje i provjera referentnih raspona u kliničkom laboratoriju [11]. Izravni pristup uključuje nekoliko ključnih koraka koji osiguravaju pouzdanost generiranih referentnih raspona. Prvi korak je jasna definicija referentne populacije za koju se izrađuju referentni rasponi, a iz koje će se regrutirati ispitanici u uzorak. Uzorak moraju činiti zdravi ispitanici prema jasno definiranim kriterijima uključivanja i isključivanja poput dobi, spola, etničke pripadnosti, načina prehrane, uzimanju lijekova ili suplemenata, postojanju trudnoće, kroničnih bolesti i drugih utjecajnih čimbenika. Ispitanicima treba utvrditi zdravlje što nije apsolutno moguće pa se najčešće utvrđuje odsustvo bolesti [6]. Nadalje, potrebno je standardizirati sve predanalitičke uvjete poput vremena uzorkovanja, zahtjeva za postom, načina uzorkovanja, miješanja, transporta i centrifugiranja uzorka te vremena proteklog do analize jer ti predanalitički čimbenici mogu bitno utjecati na izmjerene vrijednosti analita. Nakon uzorkovanja u svakom uzorku potrebno je izmjeriti analit od interesa uz osiguranje dosljednosti analitičke metode te provedbu unutarnje i vanjske kontrole kvalitete. Nakon prikupljanja uzoraka i mjerenja slijedi statistička analiza razultata. Za pouzdane referentne raspone, prema CLSI preporuci, potrebno je prikupiti najmanje 120 mjerenja, a analiza rezultata uključuje identifikaciju odstupnika, vrijednosti koje značajno odstupaju od ostalih (engl. *outliers*) te uporabu statističkih metoda za izračun percentila temeljem kojih će se odrediti referentne granice, a time i referentni rasponi omeđeni referentnim granicama [11].

Ukoliko se tijekom obrade rezultata utvrdi potreba za podjelom rezultata zbog velikih razlika temeljem nekog od demografskog obilježja, poput dobi ili spola, tada je potrebno prikupiti dodatnih 120 mjerenja za svaku subpopulaciju definiranu podjelom, primjerice razlike aktivnosti alkalne fosfataze u djetinjstvu, kreatinina u muškaraca i žena i dr. Rezultat izravne metode jest generiranje diskretnih referentnih raspona točno definiranih granica za svaku ispitanu skupinu. Izravna metoda je vrlo rigorozna i zahtjevna za izvedbu. Njezine prednosti uključuju dobro definiranu populaciju i kontrolirane uvjete, a ograničenja su znatan utrošak vremena i sredstava za prikupljanje i analizu uzorka te teškoće prilikom regrutiranja ispitanika [12]. Posebno su izazovna prikupljanja uzoraka u pedijatrijskoj populaciji, populaciji trudnica ili starijoj populaciji kao i prikupljanje posebnih vrsta uzoraka poput ekstravaskularnih tekućina [8]. Nadalje, neki su autori mišljenja kako je nemoguće kroz mali uzorak osigurati reprezentativnost za populaciju, međutim ovaj se nedostatak uspješno može minimalizirati korištenjem statističkog pristupa ponovljene analize nasumično odabranih poduzoraka uz vraćanje između pojedinih uzorkovanja (engl. *bootstrapping*). Bez obzira na sve nedostatke i dalje se smatra kako su izravne metode uzorkovanja metode izbora za izradu referentnih raspona iako ih mnogi autori drže tradicionalnim i pokušavaju opovrgnuti. Upravo zbog svih opisanih izazova i ograničenja u posljednje se vrijeme razvijaju neizravne metode za izradu referentnih raspona [12].

Neizravne metode temelje se na obradi već prikupljenih podataka iz baze laboratorijskog informacijskog sustava, a prema preporukama Odbora za referentne raspone i granice odluke Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) [12]. Prednost ove metode je što ne generira dodatan utrošak vremena i sredstava, nema regrutiranja ispitanika i prikupljanja uzoraka, a veliki broj podataka već je prikupljen tijekom rutinskog rada laboratorija što ujedno predstavlja i stvarne predanalitičke i analitičke uvjete za populaciju za koju se izrađuju referentni rasponi. Nadalje, velika je prednost dostupnost podataka za skupine koje se izravnim metodama teško prikupljaju poput pedijatrijske populacije ili starije populacije. Trudnice i dalje ostaju izazov ukoliko u laboratorijskom informacijskom sustavu ne postoji podatak o statusu trudnoće ili gestacijskom tjednu [8]. Ključni i glavni nedostatak je heterogenost podataka u bazi koji uključuju mjerenja zdravih i bolesnih pojedinaca. Temeljni preduvjet izrade referentnih raspona neizravnom metodom jest detaljno filtriranje i čišćenje podataka.

Prvi korak jest isključivanje podataka hospitaliziranih bolesnika jer ti podatci redovito uključuju patološke rezultate. Preporuka je koristiti podatke ambulantnih bolesnika kao i podatke iz primarne zdravstvene zaštite i sistematskih pregleda ukoliko su dostupni. Nadalje, svaki ispitanik mora biti zastupljen jednim rezultatom. Pretpostavka je da ponovljeni rezultat

kod ispitanika sugerira na postojanje potrebe za ponavljanjem mjerenja zbog rezultata koji upućuje na patološki proces. U izračun se uzima samo posljednji rezultat jer on predstavlja stanje po izlječenju. Nakon filtriranja i čišćenja rezultata slijedi složena transformacija podataka kako bi se identificirala populacija od interesa te zatim primjena robustnih statističkih algoritama za generiranje referentnih raspona. Zbog toga neizravne metode izrade referentnih raspona zahtijevaju odgovarajuću informatičku podršku i poznavanje uporabe složenih i vrlo specifičnih računalnih aplikacija što neizravne metode čini znatno manje široko primjenjive [12].

Bez obzira na upotrijebljenu metodu referentni rasponi nisu samo statistička procjena, već moraju biti rezultat složene procjene bioloških, epidemioloških, kliničkih, analitičkih i statističkih utjecaja [7,8,10,12]. Diskretni referentni rasponi koji se najčešće generiraju opisanim metodama omogućuju binarnu interpretaciju rezultata laboratorijske analize tj. rezultat je ili izvan ili unutar referentnog raspona. Nadalje, jedna od uobičajenih podjela diskretnih referentnih raspona jest ona obzirom na dob, što otežava procjenu rezultata za one pacijente koji se prema dobi nalaze na granicama referentnih raspona gdje male fiziološke promjene rezultiraju kontinuiranim pomacima vrijednosti laboratorijskog pokazatelja. Ovakav način interpretacije ponekad nije odgovarajući te može dovesti do pogrešne kliničke interpretacije laboratorijskog nalaza. Posljednjih godina naglašavaju se alternativne metode za procjenu rezultata laboratorijske analize poput personaliziranih referentnih raspona temeljenih na parametrima biološke varijacije, procjene klinički značajne promjene u longitudinalnom praćenju pacijenata te upotrebe granica kliničke odluke umjesto referentnih raspona [6-8,13].

Jedna od novijih metoda za procjenu rezultata laboratorijskih analiza uvodi kontinuirane referentne krivulje koje omogućuju dinamičku i individualiziranu interpretaciju rezultata laboratorijskih analiza. [14]. Osnovna ideja koju slijede kontinuirani referentni rasponi jest da se biološke promjene ne događaju skokovito već u kontinuiranom postepenom slijedu što onda trebaju pratiti i referentni rasponi koji služe za interpretaciju nalaza za razliku od diskretnih referentnih raspona koji često prikrivaju suptilne, ali klinički značajne fiziološke promjene. Ovakve su promjene najizraženije kod djece stoga su prve kontinuirane referentne krivulje upravo izrađene za pedijatrijsku populaciju [14,15]. Koncept kontinuiranih referentnih krivulja nije nov jer se isti koristi za procjenu rasta i razvoja djece uspoređujući ih s krivuljama rasta Svjetske zdravstvene organizacije [16]. Umjesto zasebnih donjih i gornjih referentnih granica za svaku dobnu skupinu, referentne krivulje prikazuju izglađeni odnos dobi i odgovarajućih percentila koristeći složene statističke modele. Statistički modeli ovise o metodi prikupljanja podataka pa se tako i ove metode mogu podijeliti na izravne, temeljem

prospektivno prikupljenih mjerenja, i neizravne, temeljem retrospektivnih podataka iz laboratorijskih baza podataka [17].

Prednosti upotrebe kontinuiranih referentnih krivulja su mogućnost procjene točnog položaja rezultata obzirom na percentil te mogućnost longitudinalnog praćenja promjene rezultata koja može biti informativna i klinički značajna čak i kada su rezultati još uvijek unutar referentnog raspona [18]. Metodologija izrade omogućuje normalizaciju izražavanja rezultata pa se kontinuiranim krivuljama mogu pratiti i uspoređivati rezultati različitih metoda [19]. Bez obzira na očigledne prednosti, složenost statističkih modela za izradu kontinuiranih referentnih krivulja kao i ograničenje integracije u rutinsku laboratorijsku primjenu npr. laboratorijski informacijski sustav, te ograničene mogućnosti njihova iskazivanja na nalazu, umanjuje njihovu širu primjenu [18,20].

Osim već spomenute primjene u pedijatrijskoj populaciji, kontinuirane intenzivne fiziološke promjene u relativno kratkom vremenskom razdoblju događaju se i za vrijeme trudnoće. Stoga se metodologija izrade kontinuiranih referentnih krivulja može primijeniti i za procjenu rezultata laboratorijskih pokazatelja trudnica. Primjena referentnih raspona za žene koje nisu trudne prilikom procjene nalaza trudnica, može dovesti do pogrešne interpretacije nalaza, dodatnih dijagnostičkih obrada te neodgovarajućeg liječenja trudnica [21]. Iako su tijekom posljednjih desetljeća objavljena brojna istraživanja referentnih raspona u trudnoći, postoji izrazita heterogenost među istraživanjima. Razlike se odnose na dizajn istraživanja (prospektivne *vs.* retrospektivne, presječne *vs.* longitudinalne), veličinu uzorka, korištene analitičke metode, definiciju zdrave trudnoće te način stratifikacije razdoblja trudnoće. Često nedostaju ključne metodološke informacije, poput detaljnog opisa populacije ili analitičke platforme, što znatno ograničava usporedivost studija i prijenos objavljenih referentnih raspona na druge populacije i laboratorije [21-35].

Nadalje, referentni rasponi za trudnice nisu uvijek izrađeni prema važećoj smjernici za izradu referentnih raspona, a objavljeni referentni rasponi često se razlikuju u njihovoj kliničkoj interpretaciji. Primjerice, Klajnbard i sur. izvijestili su značajno različite referente vrijednosti za albumine, kalij i natrij u krvi u kasnijim tjednima trudnoće od referentnih vrijednosti Larssona i sur. [22,23]. Poseban izazov u izradi referentnih raspona u trudnoći predstavlja definicija zdrave trudnice gdje je potrebno uzeti u obzir ne samo njezino prethodno zdravstveno stanje, nego i komplikacije koje se mogu razviti tijekom trudnoće, stanje fetusa te ishod trudnoće. Postoje brojni metodološki izazovi u prikupljanju uzoraka i regrutiranju trudnica. Rutinski se laboratorijske pretrage u trudnoći izvode u ograničenim vremenskim točkama, što otežava prikupljanje reprezentativnih uzoraka za sve faze trudnoće. Dodatni problem predstavlja činjenica da laboratoriji često nemaju informaciju o trudnoći ili tjednu trudnoće, a taj podatak najčešće nije niti moguće elektronički zabilježiti. Time je otežana retrospektivna analiza

podataka iz baze laboratorijskog informacijskog sustava, ali i kasnija primjena referentnih raspona [21].

S razvojem neizravnih statističkih metoda za izradu referentnih raspona mogu se nadići problemi u regrutiranju zdravih trudnica, ali uz potreban oprez zbog utjecaja patoloških nalaza. Markus i suradnici 2021. godine prvi su izradili kontinuirane referentne raspone za populaciju trudnica u Australiji za 6 hematoloških laboratorijskih pokazatelja retrospektivnom analizom podataka iz baze podataka laboratorijskog informacijskog sustava [27]. U svojim su rezultatima istaknuli značajne razlike u procjeni referentnih vrijednosti hemoglobina i trombocita u odnosu na postojeće referentne raspone koje su objavili Klajnbard i sur. te Milman i su. Kao objašnjenje autori su istaknuli neosjetljivost diskretnih referentnih raspona na trendove promjena vrijednosti pojedinih laboratorijskih pokazatelja, a koji su jasno vidljivi ukoliko se prikazuju u kontinuiranom slijedu tj. krivuljom [23,27,28]. U posljednje dvije godine objavljeno je nekoliko radova koji prikazuju kontinuitet promjene laboratorijskih pokazatelja u trudnoći međutim niti jedan od njih ne prikazuje kontinuirane referentne krivulje izrađene odgovarajućim statističkim metodama [29-34]. Za sada jedina objavljena prospektivna studija kojom su referentni rasponi prikazani u obliku kontinuiranih krivulja jest studija Friis Petersena i suradnika iz 2019., u kojoj su prikazani referentni rasponi od 4. do 12. tjedna trudnoće [35].

U literaturi nisu pronađeni objavljeni kontinuirani referentni rasponi za opće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje temeljeni na prospektivno prikupljenim podacima za trudnice od 11. tjedna trudnoće do poroda, što je izravan motiv za naše istraživanje.

1.2. Utjecaj fizioloških promjena u trudnoći na laboratorijska ispitivanja

Trudnoća je relativno kratko i dinamično stanje prilagodbe metabolizma žene na rast i razvoj fetusa. Ona predstavlja fiziološko stanje kontinuiranih promjena koje postaju sve izraženije kako trudnoća napreduje. Promjene u trudnoći posljedica su značajnih promjena endokrinog sustava koje su potrebne za održavanje trudnoće, potpore razvoju fetusa, razvoju posteljice, prilagodbe za porod, poticanja poroda i olakšavanje laktacije [36]. Izlučivanje hormona jajnika i kasnije posteljice poput humanog korionskog gonadotropina (hCG), progesterona i estrogena povećava se od samog početka trudnoće pa sve do poroda. Hormoni utječu na prilagodbu svih organskih sustava: hematopoetskog, hemodinamskog, kardiovaskularnog, bubrežnog, jetrenog, endokrinog i dišnog sustava [37]. Promjene metabolizma odražavaju se na laboratorijske pokazatelje u krvi trudnica stoga je potrebno poznavati očekivane vrijednosti laboratorijskih pokazatelja u trudnoći kako bi bilo moguće procijeniti njihove promjene koje upućuju na bolest [21,38].

Volumen plazme raste s trajanjem trudnoće za 40-50% počevši od 6. pa sve do 30. tjedna trudnoće. Povećanje mase eritrocita za oko 20-30% zbog povećane sinteze eritropoetina nije proporcionalno povećanju volumena plazme što dovodi do relativno sniženih vrijednosti hemoglobina, hematokrita i broja eritrocita u trudnoći uz nepromijenjeni srednji volumen eritrocita (MCV) i srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC). Ovi su parametri ključni za procjenu anemije u trudnoći stoga je važno poznavati referentne raspone za hematološke pokazatelje u svim fazama trudnoće kako bi se na vrijeme korigirala anemija [39]. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, anemija u trudnoći definira se kada je koncentracija hemoglobina manja od 110 g/L [40]. Osim povećanja volumena plazme, na anemiju u trudnoći utječe i povećana potreba za željezom ne samo za potrebe eritrocitopoeze već i za potrebe rasta fetusa, posteljice i kompenzacije gubitka krvi za vrijeme poroda. Nažalost ne postoje preporuke koje bi upućivale na korist mjerenje željeza i feritina u procjeni anemije u trudnoći, stoga bi odgovarajući referentni rasponi mogli biti od pomoći u procjeni za potrebom suplementacije željeza [41].

Promjene pokazatelja krvne slike uključuje i promjenu leukocita te je leukocitoza na račun povećanog udjela neutrofilnih granulocita prisutna već u ranim fazama trudnoće, a broj leukocita raste s trajanjem trudnoće te doseže najviše vrijednosti za vrijeme poroda [39]. Promjene imunološkog sustava u trudnoći su jedinstvene i kompleksne, s jedne strane imunološki sustav majke treba biti suprimiran kako bi se održavala trudnoća, a s druge strane istovremeno treba osigurati obranu od infekcija što je omogućeno finom dinamikom između proupalnih čimbenika za vrijeme rane trudnoće i poroda te protuupalnih čimbenika za vrijeme cijele trudnoće [42]. Trudnoću prati blaga trombocitopenija zbog hemodilucije i povećane sekvestracije u slezeni, a broj se trombocita smanjuje kontinuirano tijekom trudnoće. Nagli pad trombocita značajan je u prepoznavanju hitnih hipertenzivnih poremećaja u trudnoći poput HELLP sindroma (engl. *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) stoga je poznavanje referentnih raspona prema tjednu trudnoće korisno za prepoznavanje ranih faza trombocitopenije koja može biti i rizik za razvoj poremećaja hemostaze [37].

Sustav koagulacije značajno je promijenjen tijekom trudnoće u smislu povećanja prokoagulantne aktivnosti te trudnoće predstavlja hiperkoagulabilno stanje obilježeno porastom fibrinogena i faktora koagulacije (VII, VIII, IX, X, von Willebrandov factor) uz smanjenu fibrinolizu i smanjenu aktivnost proteina S. D-dimer fiziološki raste tijekom trudnoće što ograničava njegovu dijagnostičku vrijednost pri uobičajenim granicama kliničke odluke [39]. Ovo hiperkagulabilno stanje omogućuje normalnu implantaciju i rast posteljice te sprječava prekomjeran gubitak krvi na porodu uz istovremeno povećani rizik za vensku tromboemboliju koje se ipak ne javlja s velikom incidencijom [37].

Nastavno na modulaciju imunološkog odgovora putem regulacije ravnoteže citotoksične i humoralne imunosti podaci za promjene reaktanata akutne faze poput C-reaktivnog proteina (CRP) su kontradiktorni. Različite studije pokazuju različitu dinamiku promjena koncentracija CRP do poroda i sugeriraju najviše koncentracije CRP u ranim fazama trudnoće [43]. Iako su vrijednosti CRP-a više u trudnica u odnosu na žene koje nisu trudne kontradiktorni podaci ograničavaju upotrebu CRP kao markera za upalna stanja u trudnoći, jer je teško definirati granične vrijednosti za kliničko donošenje odluka. Dockree i sur. utvrdili su referentne vrijednosti za CRP koje se primjenjuju na cijelo razdoblje trudnoće i otkrili da se koncentracije ne razlikuju značajno po tjednu trudnoće iako se razlikuju od vrijednosti za žene koje nisu trudne [44]. Vrijednosti sedimentacije eritrocita su povišene tijekom cijele trudnoće zbog promjena koncentracije proteina plazme, volumena plazme i smanjene mase eritrocita i nemaju klinički značaj [45].

Hemodinamske promjene u trudnoći koje se događaju zbog povećanja volumena plazme, sistemske vazodilatacije i smanjenog perifernog otpora utječu na rad bubrega. Već u prvom tromjesečju raste bubrežni protok plazme i brzina glomerularne filtracije za oko 60% što uzrokuje sniženje koncentracije kreatinina, ureje i urata za približno 25% do drugog tromjesečja [46]. Istovremeno se mijenja i tubularna funkcija te se smanjuje reapsorpcija tvari u bubregu što dovodi do proteinurije i glukozurije. Bubreg također prolazi kroz anatomske promjene u smislu anatomskog povećanja i hidronefroze [47]. Zbog značajnih promjena u radu bubrega vrijednosti kreatinina u serumu trudnica treba procjenjivati obzirom na prikladne referentne raspone za trudnice jer porast kreatinina koji može značiti insuficijenciju bubrega može ostati neprepoznat ukoliko se procjenjuje prema referentnim rasponima za žene koje nisu trudne. Nadalje, procjena brzine glomerularne filtracije nije moguća upotrebom standardnih formula budući iste nisu pokazale točnost u procjeni brzine glomerularne filtracije usporedbom sa standardnim klirensom kreatinina iz prikupljene 24-satne mokraće [48].

Promjene tubularne funkcije dovode do povećanog izlučivanja proteina u urinu gotovo dvostruko u usporedbi sa ženama koje nisu trudne tj. do 300 mg u 24 sata. Obzirom je proteinurija važan dijagnostički kriterij za preeklampsiju, a prikupljanje 24-satne mokraće nije praktično i često je podložno pogreškama tijekom prikupljanja, za procjenu proteinurije prednost imaju omjeri proteina i albumina po kreatininu [49]. Zbog povećanja volumena plazme dolazi i učinka hemodilucije, a istovremeno sniženog praga osmoreceptora za antidiuretski hormon, snižena je koncentracija natrija i osmolalnost plazme. Izrazito niske vrijednosti natrija u serumu upućuju na mogućnost ranijeg nastupa preeklampsije stoga je važno razlikovati očekivane vrijednosti natrija u serumu trudnica od onih koje upućuju na patološke promjene [49].

Endokrina funkcija bubrega se također mijenja u trudnoći. Ranije spomenuta povećana sinteza eritropoetina utječe na povećanje mase eritrocita. Također se povećava sinteza renina u bubrezima, ali i u jajnicima i decidui kao odgovor na smanjenje krvnog tlaka. Istovremeno se pod utjecajem estrogena povećava se sinteza angiotenzinogena u jetri čime se stimulira jače lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i posljedično reapsorpcija vode i elektrolita u organizmu. Istovremeno stvoreni angiotenzin II ne djeluje na vazokonstrikciju krvnih žila jer u trudnoći postoji rezistencija na nj koja rezultira nižim krvnim tlakom [47]. Poremećaj mehanizama regulacije tlaka u trudnoći dovodi do razvoja preeklampsije. Povećana koncentracija aldosterona i njegov učinak na reapsorpciju natrija u bubregu dovodi do povećanja ukupne količine natrija u organizmu, međutim koncentracija natrija u serumu je ipak niža i odnosu na žene koje nisu trudne zbog veće retencije vode u odnosu na elektrolite. Razlike u koncentraciji kalija u trudnoći manje su izražene zbog antagonističkog učinka progesterona čime se ublažava gubitak kalija [47].

Estrogen i progesteron tijekom trudnoće utječu na metaboličku, sintetsku i ekskretornu funkciju jetre. Smanjeni vaskularni otpor, hemodilucija i smanjena pokretljivost žučnjaka oponaša stanje dekompenzirane bolesti jetre [50]. Laboratorijski pokazatelji funkcije jetre poput alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), alkalne fosfataze (ALP), gama-glutamil transferaze (GGT), laktat dehidrogenaze (LDH), bilirubina i albumina imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju bolesti jetre u trudnoći poput intrahepatičke kolestaze, preeklampsije, HELLP sindroma i akutne masne jetre u trudnoći. Bolesti jetre u trudnoći obično prate višestruka povećanja enzima stoga male promjene u referentnim vrijednostima neće utjecati na kliničku procjenu. Međutim zbog kontradiktornih podataka o promjenama koncentracije ALT i AST rana je dijagnostika početnih poremećaja jetre otežana [50]. Najčešća bolest jetre u trudnoći je intrahepatalna kolestaza za čiju je dijagnostiku potrebno pratiti vrijednosti ALP, GGT i žučnih kiselina. Vrijednosti ALP se u trudnoći značajno povećavaju na račun izoenzima ALP iz posteljice, a kasnije i koštanog izoenzima stoga ALP ima manji značaj u dijagnostici jetrenih bolesti u trudnoći. Vrijednosti GGT ostaju nepromijenjene u trudnoći [23]. Zajedničkim učinkom povećanja volumena plazme, hemodilucije, katabolizma albumina zbog potreba fetusa i nedostatne sinteze u jetri, koncentracija albumina se smanjuje već od 8 tjedna trudnoće [39].

Tijekom trudnoće metabolizam lipida se značajno mijenja te je karakterističan izraženi porast triglicerida, ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Ove promjene odgovor su na pojačane energetske potrebe za rast i razvoj fetusa, ali i opskrbu fetusa potrebnim strukturnim komponentama. Kolesterol je neophodan za normalan razvoj fetusa, stvaranje staničnih membrana i membransku signalizaciju, a važan je prekursor steroidnih hormona i žučnih kiselina.

U početku trudnoće pojačana je akumulacija masti zbog povećane lipogeneze u masnom tkivu te se javlja fiziološka hiperlipidemija. U trećem tromjesečju zbog povećane koncentracije estrogena i povećane inzulinske rezistencije smanjuje se akumulacija masti zbog povećane lipolize i mobilizacije triglicerida iz masnog tkiva te je sve izraženija hiperlipidemija. Ove promjene nastaju zbog povećanih energetskih potreba za rast fetusa i pripreme za porod i laktaciju [51]. Poznato je kako je dislipidemija u trudnoći povezana s nepovoljnim ishodima trudnoće koji utječu i na majčino i na fetalno zdravlje poput preuranjenog poroda, gestacijske hipertenzije, nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, preeklampsije i gestacijskog dijabetes melitusa. Unatoč velikom broju literaturnih podataka interpretacija koncentracije lipida za predviđanje navedenih sindroma, dijagnozu ili procjenu terapije u trudnoći je još uvijek nejasna jer ne postoje jasne granice kliničke odluke niti referentni rasponi za trudnoću [39].

Kombinacija djelovanja hormona u trudnoći rezultira stanjem inzulinske rezistencije i intolerancijom na glukozu čime je smanjena koncentracija glukoze natašte i povećana sinteza inzulina. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) definira se kao intolerancija na glukozu s prvom pojavom za vrijeme trudnoće ili kada stanje traje nakon trudnoće, a posljedica je nedostatnog izlučivanja inzulina u uvjetima pojačane potrebe tijekom fetalnog rasta i fiziološke inzulinske rezistencije trudnice [52]. Postoje jasne preporuke za probir na GDM oralnim testom tolerancije na glukozu tijekom drugog tromjesečja, a dostupne su i kliničke granice odlučivanja specifične za trudnoću koje se temelje na snažnim kliničkim dokazima koje uvijek treba pratiti prilikom dijagnosticiranja GDM u trudnoći [52].

Osim promjena u hormonskoj regulaciji glukoze trudnoća donosi i promjene u regulaciji hormona štitnjače. Hormoni štitnjače su ključni za normalan rast i razvoj fetusa obzirom se fetalna štitnjača razvija tek iza 18. tjedna trudnoće. Povećanje koncentracije tiroksin vezujućeg globulina zbog djelovanja estrogena na sintetski kapacitet jetre te pojačana potrošnja majčinih hormona štitnjače od strane fetusa kao i razgradnja tiroksina djelovanjem placentalne dejodinaze dovodi do povećanih zahtjeva za sintezom hormona štitnjače. Djelovanje hCG kao agonista receptora za tiroidni stimulirajući hormon (TSH) povećava proizvodnju hormona štitnjače (trijodtironin,T3 i tiroksin, T4) i smanjuje koncentraciju TSH u krvi trudnice u prvom tromjesečju trudnoće. Kako se trajanjem trudnoće smanjuje koncentracija hCG tako se vrijednosti slobodnog trijodtironina (FT3), slobodnog tiroksina (FT4) i TSH u krvi majke vraćaju na vrijednosti žena koje nisu trudne. Koncentracija ukupnih hormona je značajno viša, ali je većina hormona vezana za tiroksin vezujući globulin čije su koncentracije udvostručene u trudnoći. Obzirom na ovisnost fetusa o hormonima štitnjače majke važno je na vrijeme otkriti subklinički hipotireoidizam majke (povišene koncentracije TSH s normalnim koncentracijama FT4) koji se javlja u 3,5% do ~18% svih trudnoća. Iako postoje brojna istraživanja temeljem

kojih su definirane granice kliničke odluke za primjenu terapije u trudnica, praktična primjena kriterija ovisi o etničkoj pripadnosti te o analitičkoj metodi određivanja hormona štitnjače. Preporuka je izraditi referentne vrijednosti specifične za populaciju trudnica uzimajući u obzir sve potrebne predanalitičke čimbenike koje utječu na određivanje hormona štitnjače [53].

Placentarni analog paratireoidnog hormona (PTHrP) suprimira razine paratireoidnog hormona za 50% u drugom i trećem tromjesečju. PTHrP je analog PTH te povećava reapsorpciju kalcija u crijevu i stvaranje aktivnog 1,25-dihidroksikolekalciferola za potrebe rasta i razvoja fetusa. Razina ioniziranog kalcija ostaje nepromijenjena, ali razina ukupnog kalcija može biti snižena zbog snižene koncentracije albumina. Kod procjene hipokalcemije u trudnoći treba mjeriti ionizirani kalcij [46].

Kardiovaskularni sustav također prolazi značajne promjene u trudnoći pod utjecajem estrogena i progesterona. Srce se djelomično anatomski prilagođava na povećani volumen plazme, smanjeni periferni otpor i sniženi krvni tlak, kako bi osiguralo opskrbu fetusa krvlju. Ovakva prilagodba dovodi do povećanja troponina u krvi majke, ali ispod granične vrijednosti dok je porast troponina kod komplikacije preeklampsije značajan. Kronična hipertenzija, hipertenzija u trudnoći i preeklampsija također dovode do porasta vrijednosti NT-proBNP, ali također ispod dijagnostički značajnih vrijednosti. Prolazni porast troponina i NT-proBNP-a zabilježen je tijekom poroda kao posljedica stresa miokarda, ali bez kliničkog značaja [54].

Djelovanjem progesterona dolazi do hiperventilacije i blage respiratorne alkaloze. Kao kompenzatorni mehanizam bubrezi pojačano izlučuju bikarbonate te je njihova koncentracija u krvi snižena, ali je pH u trudnoći i dalje blago alkalan [36].

Fiziološke promjene u trudnoći značajno utječu na rezultate laboratorijskih pokazatelja, a za njihovu pravilnu interpretaciju potrebni su odgovarajući referentni rasponi koji će odražavati specifičnu dinamiku promjena.

1.3. Javnozdravstveni aspekt trudnoće

Iako postoje istraživanja koja su definirala referentne raspone za mnoge laboratorijske pokazatelje u trudnoći, najčešće prema tromjesečjima, ti se rasponi u praksi rijetko prikazuju na laboratorijskim nalazima [49]. Umjesto toga, obično se navode vrijednosti za žene odgovarajuće dobi koje nisu trudne, iako se one mogu znatno razlikovati od očekivanih vrijednosti u trudnoći [23,24,29]. Takva neusklađenost može zbuniti i nepotrebno zabrinuti i trudnice i liječnike, što otežava procjenu nalaza i donošenje ispravne medicinske odluke. Najbenignija posljedica može biti niz dodatnih, nepotrebnih pretraga koje povećavaju troškove

zdravstvenog sustava i narušavaju kvalitetu života. Zbog toga je ispravna interpretacija laboratorijskih nalaza, temeljena na pouzdanim referentnim vrijednostima, iznimno važna u sustavu skrbi za trudnice [38,39].

Trudnoća je razdoblje koje zahtijeva cjelovit pristup, jer se odluke ne odnose samo na zdravlje majke, nego i na razvoj fetusa te dugoročno zdravlje djeteta [55]. Budući da je riječ o „dvostrukoj odgovornosti“, od trudnica se sve češće očekuje da aktivno sudjeluju u odlukama o vlastitoj skrbi, što zahtijeva kvalitetne, jasne i dostupne informacije [56]. Istraživanja pokazuju da trudnice doista pokazuju velik interes za prikupljanje informacija, pretražuju digitalne platforme, razgovaraju s medicinskim osobljem i traže dosljedne, dokazima utemeljene podatke kako bi donijele promišljene odluke [56,57]. Ovakav aktivan pristup naglašava važnost zdravstvene pismenosti, odnosno sposobnosti pronalaženja, razumijevanja, procjene i primjene zdravstvenih informacija [56]. Sustavi zdravstvene skrbi stoga trebaju stvarati okruženje koje podržava različite razine zdravstvene pismenosti i nudi informacije prilagođene stvarnim potrebama trudnica [58]. Velike fiziološke, psihološke i životne promjene tijekom trudnoće dodatno povećavaju potrebu za jasnim, pouzdanim i dostupnim informacijama [59]. Dobra zdravstvena pismenost ključna je i za razumijevanje specifičnih stanja kao i za donošenje odluka koje izravno utječu na zdravlje majke i djeteta [60].

Ovaj se naglasak na informiranom odlučivanju danas sve češće povezuje i s porastom samoiniciranih laboratorijskih pretraga. Takvi testovi mogu osnažiti trudnice, ali i predstavljaju izazov ako rezultati nisu pravilno protumačeni. Zato je nužno da zdravstveni sustav osigura kvalitetnu interpretaciju i smjernice kako bi se smanjile pogrešne interpretacije i nepotrebna zabrinutost [56,57]. Brojna istraživanja pokazuju da je viša zdravstvena pismenost povezana s boljim ishodima trudnoće, većom sposobnošću donošenja informiranih odluka i boljim zdravstvenim rezultatima majke i djeteta [61].

Svim time se naglašava potreba da javnozdravstvene inicijative ne samo pružaju informacije, nego ih i prilagođavaju različitim razinama razumijevanja kako bi sve trudnice imale jednaku priliku za kvalitetnu skrb [62]. Ako trudnice nemaju osnovna znanja potrebna za razumijevanje laboratorijskih nalaza, to može znatno smanjiti vrijednost laboratorijske medicine. Pogrešno tumačenje rezultata može uzrokovati zbunjenost, nepotrebnu tjeskobu i dovesti do prekomjernih ili neadekvatnih medicinskih postupaka [63].

1.4. Matematičko-statistički modeli za izradu kontinuiranih referentnih krivulja

Razvoj i izrada kontinuiranih referentnih krivulja nije novost u laboratorijskoj medicini. Lindberg i suradnici su već 2002. prvi put objavili kontinuirane referentne krivulje za laboratorijske pokazatelje, međutim, razvoj tehnologije i dostupnost podataka iz laboratorijskog informacijskog sustava učinio je ove matematičko-statističke modele dostupnijima [20,64]. Modeli za izradu kontinuiranih referentnih krivulja omogućuju modeliranje cijele raspodjele biomarkera kao funkcije dobi i drugih kovarijata što je posebno važno kada postoji izražena dinamika fizioloških promjena u relativno kratkom vremenskom razdoblju. U tom su slučaju kontinuiranje referentne krivulje ključne za ispravnu interpretaciju laboratorijskog nalaza [18].

1.4.1. Prikupljanje i priprema podataka

Podatci za izračun kontinuiranih referentnih krivulja mogu se prikupljati izravnim ili neizravnim pristupom slično kao što je to slučaj kod diskretnih referentnih raspona. Ovisno o načinu prikupljanja ispitanika odabiru se odgovarajući statistički modeli za izradu kontinuiranih referentnih krivulja, a koji se mogu grubo podijeliti na modele za obradu podataka dobivenih izravnim uzorkovanjem uz modeliranje i modele za obradu podataka dobivenih neizravnim uzorkovanjem uz prilagođavanje krivulje [17]. Modeli za obradu izravno prikupljenih podataka su manje zastupljeni zbog kompleksnosti regrutiranja ispitanika i logističke složenosti provođenja istraživanja. Modeli koji obrađuju retrospektivne podatke su najrašireniji upravo zbog dostupnosti podataka iz baze laboratorijskog informacijskog sustava, ali također imaju i najzahtjevniju statističku obradu zbog utjecaja bolesnih ispitanika u ekstrahiranim podatcima u kojima je statističkim modelima potrebno „prepoznati“ rezultate zdravih ispitanika [19].

1.4.2. Matematičko-statistički modeli regresije

Matematičko-statistički modeli regresije za generiranje referentnih krivulja koriste se različitim pristupima ovisno o sposobnostima modela da prepozna složene, često nelinearne odnose između pokazatelja koji se modelira i kontinuirane kovarijate poput dobi. Modeli regresije se mogu podijeliti na parametrijske i neparametrijske te poluparametrijske koji su posebna kategorija koja kombinira prethodna dva pristupa [65].

Parametrijski modeli pretpostavljaju poznati odnos između zavisne varijable (npr. koncentracije laboratorijskog pokazatelja) i nezavisne varijable (npr. tjedan trudnoće) ili se taj odnos može transformirati kako bi odgovarao poznatoj raspodjeli. Često su preferirani modeli

zbog interpretabilnosti i sposobnosti ekstrapolacije, ali se rjeđe koriste u generiranju kontinuiranih referentnih krivulja zbog strogoće pretpostavki.

Neparametrijski modeli ne pretpostavljaju odnos između zavisne i nezavisne varijable i time imaju veću fleksibilnost u prepoznavanju složenih odnosa između varijabli. Ovi su modeli korisni kada nije poznata raspodjela podataka ili je ona vrlo nepravilna, a također su robustniji u slučaju postojanja odstupnika. Primjer neparametrijskih modela koji se često koriste u generiranju kontinuiranih referentnih krivulja je kvantilna regresija koja izravno modelira uvjetne kvantile varijabli bez pretpostavki o cijeloj raspodjeli podataka što je posebno korisno kod laboratorijskih pokazatelja koji imaju izraženi nelinearni odnos s dobi te kad postoji ograničenje u broju podataka [14].

Ostali neparametrijski modeli opisani u literaturi su neparametrijska procjena s radijalnim zaglađivanjem (engl. *nonparametric estimation with radial smoothing*) i metoda temeljena na dvostrukoj jezgri (engl. *double-kernel-based method*). Modeli poluparametrijske regresije kombiniraju aspekte parametrijskih i neparametrijskih modela čime se iskorištava fleksibilnost neparametrijskih modela za neke komponente dok se istovremeno zadržavanju parametrijske pretpostavke za druge komponente kako bi se postigla maksimalna učinkovitost modeliranja [65]. Primjeri poluparametrijskih modela su LMS (lambda-medijan-sigma) model i GAMLSS model (engl. *General Additive Model for Location, Scale and Shape*) koji koriste metode zaglađivanja kao i neparametrijski modeli, ali pretpostavljaju definiranu raspodjelu varijable [66-68].

LMS (lambda-medijan-sigma) metoda se temelji na pretpostavci da se raspodjela normalno raspodijeljene varijable (analita) može opisati trima parametrima koji se glatko mijenjaju s dobi: L (stupanj zakrivljenosti), M (centralna tendencija) i S (disperzija). Nakon što su L, M i S procijenjeni, za svaku percentilu može se izračunati Z-vrijednost koja ovisi o mjerenom pokazatelju i o L, M i S parametru kao funkciji dobi. Percentile se dobivaju inverznom transformacijom iz Z-vrijednosti (npr. Z=−1,96 za 2,5. percentilu, Z=+1,96 za 97,5. percentilu). LMS metoda ne uzima u obzir spljoštenost raspodjele koja manje utječe na normalnost raspodjele u odnosu na zakrivljenost. Ova metoda također zahtjeva logaritamsku ili Box-Coxovu transformaciju podataka koji se nakon izračuna raspodjele ovisne o dobi i referentnih raspona, ponovno transformiraju na izvornu skalu [66].

LMS metoda omogućuje izradu glatkih krivulja bez diskontinuiteta i dobro prikazuje nelinearne odnose te se može primijeniti na većinu biomarkera. Ograničenja su pretpostavka da je raspodjela nakon transformacije približno normalna, teže modeliranje bimodalne raspodjele i situacije s nedovoljnim brojem podataka te u složenijim situacijama LMS može pojednostavljivati odnos [66]. Za takve je slučajeve primjereniji GAMLSS model.

1.4.2.1. GAMLSS modeli

GAMLSS model predstavlja proširenje LMS modela i smatra se trenutno najnaprednijim pristupom za izradu kontinuiranih referentnih krivulja [17,67]. Za razliku od LMS modela, koji opisuje raspodjelu samo preko L, M i S, GAMLSS omogućuje modeliranje četiriju parametara raspodjele μ (mu) lokacija (medijan ili srednja vrijednost), σ (sigma) skala (varijance), ν (nu) zakrivljenost i τ (tau) spljoštenost (debljina repova raspodjele). Svi parametri mogu biti funkcije dobi, spola ili bilo kojih drugih kovarijata [68]. GAMLSS nudi više od 100 kontinuiranih, diskretnih ili mješovitih raspodjela za modeliranje promatrane varijable što ovu metodu čini najfleksibilnijom, a istovremeno kontroliranom [69].

Većina raspodjela koje se koriste u GAMLSS modelu ima do četiri parametra koji se interpretiraju kao:

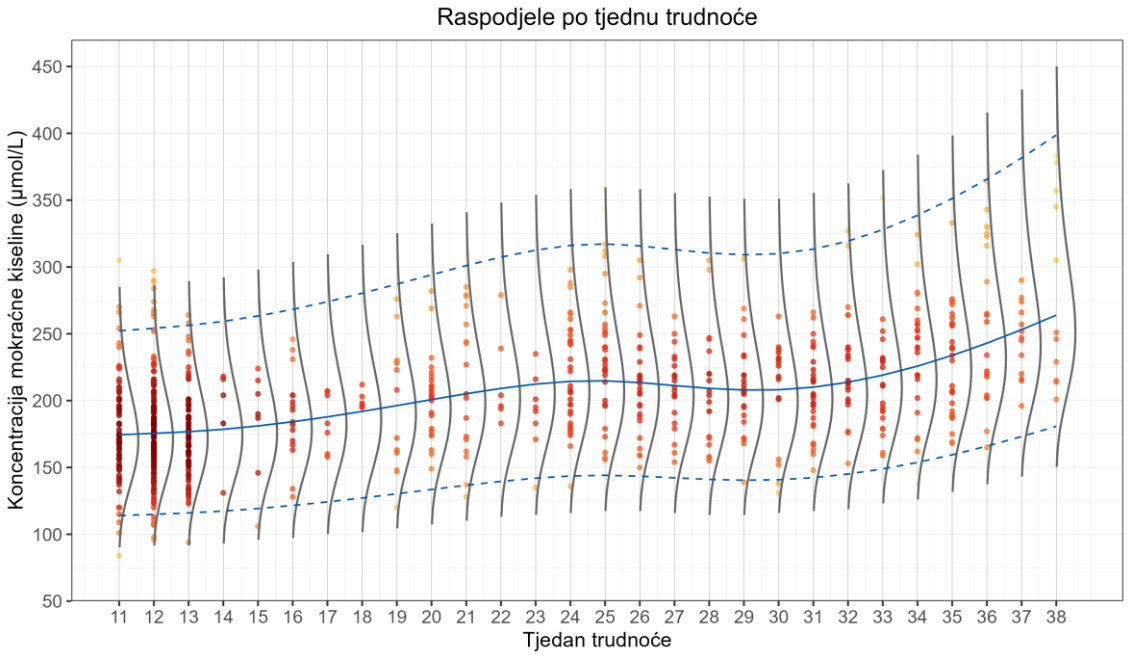
- parametar lokacije (μ - mu) opisuje središnji položaj raspodjele (najčešće medijan),
- parametar varijacije (σ - sigma) opisuje varijabilnost podataka, odnosno koliko su vrijednosti raspršene oko središta,
- parametar asimetrije (ν - nu) opisuje zakrivljenost raspodjele i omogućuje modeliranje nesimetričnih raspodjela,
- parametar spljoštenosti (τ - tau) omogućuje modeliranje težine repova raspodjele, odnosno leptokurtičnih (šiljatih) ili platikurtičnih (spljoštenih) oblika.

Ključna prednost GAMLSS modela jest što se svaki od ovih parametara može modelirati kao funkcija dobi ili druge kovarijate, umjesto da pretpostavi njihovu konstantnost kroz raspon podataka [68].

Biološki pokazatelji najčešće nisu raspodijeljeni sukladno normalnoj raspodjeli te ih je potrebno prilagoditi na način koji matematičko-statističkom modelu omogućuje stabilnije i pouzdanije modeliranje. Nakon modeliranja vrijednosti se ponovno vraćaju u originalnu skalu. U izradi referentnih i percentilnih krivulja posebno se često koriste Box–Cox temeljene raspodjele, jer omogućuju fleksibilno modeliranje asimetrije i spljoštenosti, uz relativno jednostavnu interpretaciju [66]. Box–Cox Cole-Green raspodjela (BCCG) predstavlja temelj LMS modela, a time i GAMLSS modela uz tri parametra raspodjele, μ (medijan), σ (koeficijent varijacija) i ν (asimetrija).

Raspodjela pretpostavlja normalnost nakon transformacije, ali ne omogućuje modeliranje spljoštenosti te je zbog toga ograničena za podatke koji imaju teže ili lakše repove u odnosu na normalnu raspodjelu [68]. Box–Coxova potencijska eksponencijalna raspodjela (engl. *Box-Cox Power Exponential, BCPE*) dodaje parametar τ koji kontrolira spljoštenost (kurtozu). Ovom transformacijom omogućeno je modeliranje leptokurtičnih (šiljate, teži repovi,

više ekstremnih vrijednosti)) i platikurtičnih (spljoštene, lakši repovi) raspodjela što ju čini vrlo prikladnom za biomedicinske podatke kod kojih su ekstremne vrijednosti klinički značajne [70]. Box–Coxova t-raspodjela (BCT) koristi Studentovu t-raspodjelu i pogodna je za podatke koji imaju izraženo teške repove odnosno za šiljate, asimetrične raspodjele. Kontrola težine repova raspodjele postiže se modeliranjem stupnjeva slobode parametra τ čime se omogućuju stabilnije krivulje u prisutnosti ekstremnih vrijednosti [71]. GAMLSS modeli polaze upravo od cijele raspodjele čime osiguravaju konzistentne percentile koje su glatko modelirane bez presijecanja za razliku od neparametrijskih modela gdje su moguća presijecanja krivulja [72]. Primjer pretpostavki raspodjela zavisne varijeble prema nezavisnoj varijabli prikazan je na slici 1.



Slika 1. Procijenjene raspodjele pokazatelja (mokraćna kiselina) prema nezavisnoj varijabi (tjedan trudnoće). Mjerenja pokazatelja prikazana su u gradijentu boja ovisno o gustoći podataka, za svaki tjedan trudnoće prikazana je pretpostavljena raspodjela, plava puna linija predstavlja modelirani medijan vrijednosti pokazatelja kao funkcija nezavisne varijable, a isprekidane plave linije predstavljaju modelirane 2,5. i 97,5. percentile modela.

Parametri raspodjele pokazatelja koji se modelira moraju se izgladiti prema nezavisnoj varijabli (primjerice tjedan trudnoće). Metode zaglađivanja traže kompromis između modela koji prati svaki pojedinačni podatak i time krivulju čini presloženom i modela koji generalizira podatke i previše pojednostavljuje krivulju na način da se izgube važni obrasci. GAMLSS model omogućuje izbor nekoliko metoda zaglađivanja poput penaliziranih splajnova (engl. *penalized spline, p-spline*), kubičnih splajnova (engl. *cubic spline*), frakcijskih polinoma (engl. *fractional polynomials*), slučajnih efekata (engl. *simple random effect*) i mnogih drugih [73].

Optimalan kompromis između fleksibilnosti i interpretabilnosti predstavlja zaglađivanje metodom penaliziranih splajnova. Ovom metodom se cijeli raspon nezavisne varijable podijeli na segmente (čvorove), a veze između susjednih segmenata opisuju se velikim brojem jednostavnih krivulja uz istovremeno ograničavanje pretjerane valovitosti ukoliko postoje nagle promjene susjednih dijelova krivulje. Stupanj zaglađivanja se procjenjuje automatski parametrom zaglađivanja (λ) koji kontrolira ravnotežu između prilagodbe podacima i glatkoće krivulje [74]. Procjena parametara modela najčešće se provodi RS (Rigby-Stasinopoulos) algoritmom koji predstavlja zadani ponavljajući postupak za procjenu parametara raspodjele, uz unaprijed definirani maksimalni broj ponavljanja. Ovim se postupkom procjenjuje jedan po jedan parametar raspodjele dok se ostali privremeno drže konstantnima odnosno ne procjenjuju se svi parametri raspodjele odjednom. Postupak se ponavlja u ciklusima sve dok se promjene u parametrima ne smanje dovoljno da model bude stabilan.

Prednost ovog postupka je njegova stabilnost i pouzdanost jer je manje podložan pogreškama u odnosu na neke druge algoritme. RS algoritam koristi sustav ponavljajućeg ponderiranja čime se procjenjuje važnost utjecaja pojedinog podatka u ukupnom modelu. Što je podatak bliže onome što model predviđa to ima veći utjecaj na model. Ovakvom procjenom konačna percentilna krivulja je matematički najpreciznije postavljena obzirom na podatake [68].

GAMLSS modeli su iznimno fleksibilni modeli za izradu percentilnih krivulja kojima se mogu modelirati i pokazatelji s izraženom dobnom dinamikom kao i višemodalne raspodjele. Njihova sposobnost da istodobno modeliraju lokaciju, raspon i oblik raspodjele čini ih posebno prikladnima za biomedicinske podatke, gdje varijabilnost, asimetrija i ekstremne vrijednosti imaju klinički značaj. Raspodjele poput BCCG, BCPE i BCT omogućuju prilagodbu stvarnim podacima, a zaglađivanje osigurava biološki realne i statistički stabilne krivulje. GAMLSS modeli se mogu integrirati u algoritme za neizravne metode bez obzira što je primarno metoda za izravne modele [19].

1.4.3. Napredno modeliranje neizravno prikupljenih podataka

Modeli za obradu podataka neizravnim uzorkovanjem uz prilagođavanje krivulje su modeli koji se zadnjih godina sve češće koriste u objavljenim radovima zbog relativno jednostavne dostupnosti podataka iz baza laboratorijskog informacijskog sustava. Kada se koriste heterogeni podatci koji sadrže podatke zdravih i bolesnih ispitanika poput onih iz laboratorijskog informacijskog sustava tada metodologija obuhvaća tri koraka: (1) podjela podataka u preklapajuće dobne skupine, (2) za svaku dobnu skupinu treba izraditi diskretne referentne raspone upotrebom metoda za neizravno uzorkovanje, (3) a zatim upotrijebiti druge

metode za prijelaz s diskretnih referentnih raspona na kontinuirane percentilne krivulje [15]. U ovim metodama koriste se napredni algoritmi za izdvajanje normalne raspodjele unutar heterogenih podataka. Normalna raspodjela pretpostavlja zdrave pojedince temeljem čijih rezultata će se generirati referentni rasponi. Automatizirani pristupi za identifikaciju normalne raspodjele unutar heterogene skupine podataka koji su u širokoj primjeni su Kosmic algoritam i refineR algoritam [75,76]. Kosmic algoritam prilagođava Gaussovu raspodjelu na odvojeni segment raspodjele transformiranih podataka nakon Box-Cox transformacije. Nakon toga se računa Kolmogorov-Smirnov odmak Gaussove raspodjele od odvojenog segmenta raspodjele podataka. Raspodjela s najmanjim Kolmogorov-Smirnovim odmakom se odabire kao raspodjela zdrave populacije koja ulazi u daljnju procjenu referentnih raspona. RefineR algoritam uključuje odabir pika raspodjele podataka nakon čega se metodom sveobuhvatnog višerazinskog pretraživanja rešetke (engl. *comprehensive multi-level grid search*) određuju optimalni parametri modela. Zatim se u zadnjoj fazi ovaj optimalni model koristi za izračun referentnih raspona. RefineR algoritam je relativno nova metoda koja pokazuje superiorniju stabilnost i točnost u usporedbi s Kosmic algoritmom [76]. Algoritam skraćenog minimalnog hi-kvadrata (engl. *Truncated minimum chi-square, TMC*) je prikladan za analizu raspodjele podataka koje pokazuju visoku asimetriju i sadrže značajan udio podataka na ili ispod granice detekcije [77].

Nakon izbora uzorka neizravnim metodama temeljem kojeg će se izraditi referentni rasponi slijedi primjena niza statističkih modela koji će najbolje opisati podatke i generirati kontinuirane referentne krivulje koje opisuju odnos između mjere i dobi ili nekog drugog prediktora. Modeli se kao i kod modela za izravno uzorkovanje mogu podijeliti na parametrijske (npr. polinomska regresija), neparametrijske (npr. regresijski spline (engl. *regression spline*), zaglađujući spline (engl. *smoothing spline*), lokalna regresija) i poluparematrijske gdje svaka ima prednosti i nedostatke koje treba prilagoditi podacima. Trenutno, među svima superiorna metoda za izradu kontinuiranih krivulja na velikom broju neizravno prikupljenih heterogenih podataka je nova metoda Ammer i sur. koja kombinira refineR algoritam za detekciju normalne raspodjele u heterogenim podacima i GAMLSS modele za izradu kontinuiranih krivulja [19].

1.4.4. Verifikacija izrađenih krivulja

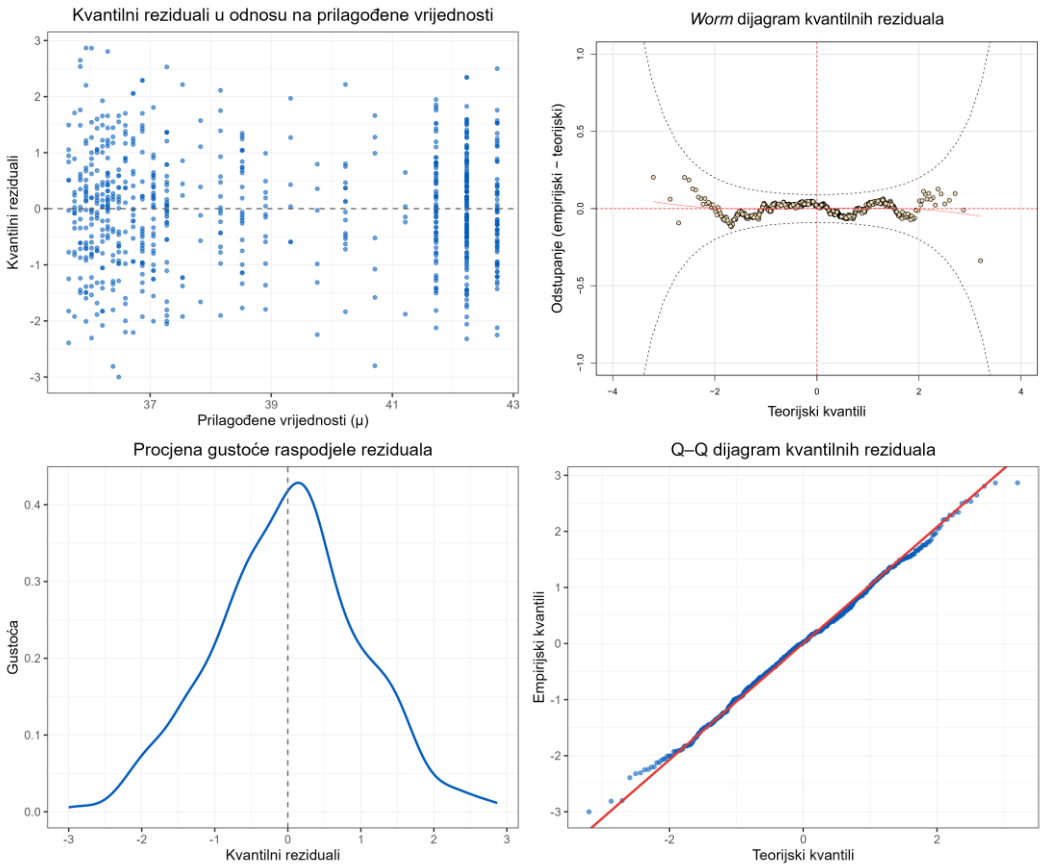
Konačno dobivene modele potrebno je procijeniti i verificirati. Verifikacija osigurava preciznost i pouzdanost modela i njegovu generalizaciju na nove podatke. Verifikacija uključuje ocjenu kvalitete uklapanja, provjeru pretpostavki modela, vizualizaciju odstupanja i ispitivanje stabilnosti granica referentnih raspona.

Cilj je osigurati da dobiveni modeli nisu proizvod precjenjivanja podataka i da se mogu primijeniti u stvarnim kliničkim uvjetima [17]. Model se može verificirati izračunom normaliziranih kvantilnih reziduala (engl. *normalized quantile residuals*). Obični reziduali najčešće nisu odgovarajući kod procjene podataka u laboratorijskoj medicini budući podaci rijetko slijede normalnu raspodjelu. Ukoliko je model odgovarajući, izračunati kvantilni reziduali slijedit će standardnu normalnu raspodjelu bez obzira na izvorni oblik raspodjele. Vizualni prikaz reziduala omogućuje jednostavno otkrivanje pogrešnih pretpostavki modela. Ovo je posebno korisno u modelima poput GAMLSS-a, gdje se modeliraju višestruki parametri raspodjele.

Grafički prikazi za ocjenu reziduala su grafički prikaz kvantilnih reziduala u odnosu na prilagođene vrijednosti, procjena gustoće raspodjele reziduala, Q–Q dijagram kvantilnih reziduala i *Worm* dijagram (slika 2.) [78,79]. Grafički prikaz kvantilnih reziduala u odnosu na prilagođene vrijednosti (μ) se koristi za procjenu sustavnih odstupanja modela duž raspona predviđenih vrijednosti. Nasumičan raspored reziduala oko nulte vrijednosti, bez jasnog trenda ili promjene varijabilnosti upućuje na odgovarajući model. Grafički prikaz gustoće raspodjele kvantilnih reziduala uspoređuje se s očekivanom standardnom normalnom raspodjelom. Približno simetrična raspodjela reziduala centriranih oko nule, bez asimetrije ili teških repova potvrđuje prikladnost odabrane raspodjele podataka.

Q–Q dijagram kvantilnih reziduala omogućuje vizualnu procjenu slaganja empirijskih kvantila s teorijskim kvantilima standardne normalne raspodjele. Kada točke prate referentnu liniju kroz gotovo cijeli raspon, uz minimalna odstupanja na krajevima zaključujemo kako je model dobro prilagođen i nema značajnih sistemskih pogrešaka [79].

Worm dijagram je prošireni oblik Q–Q dijagrama i prikazuje odnos razlike između empirijskih i teorijskih kvantilnih reziduala u odnosu na teorijske kvantile standardne normalne raspodjele. *Worm* dijagram omogućuje osjetljiviju detekciju lokalnih odstupanja modela. Oblik *Worm* dijagrama omogućuje detekciju nepravilno modeliranih parametara raspodjele. Horizontalni pomak ili nagib krivulje upućuje na nepravilnu procjenu medijana (μ), zakrivljenje u obliku slova U ili obrnutog U sugerira neprikladno modeliranu raspršenost (σ), dok asimetrični S-oblik upućuje na neprikladno modeliranu zakrivljenost (ν). Odstupanja u krajnjim kvantilima mogu upućivati na neodgovarajuću procjenu debljine repova raspodjele (τ), kada je taj parametar uključen u model. Točke koje se nalaze unutar granica pouzdanosti bez sustavnog obrasca upućuju na dobru prilagodbu modela, dok sustavni obrasci ili izlazak iz granica sugeriraju potrebu za dodatnim prilagođavanjem modela, primjerice povećanjem fleksibilnosti modela ili uključivanjem dodatnih parametara raspodjele [78].



Slika 2. Grafički prikazi kvantilnih reziduala za ocjenu prilagođenosti matematičko-statističkog modela.

Jedan od kriterija za verifikaciju modela i procjenu kvalitete uklapanja podataka jest izračun udjela rezultata izvan referentnog raspona (engl. *fraction outside the reference interval, FOR*) koji se temelji na osnovnoj postavci da referentni raspon predstavlja 95% vrijednosti u populaciji što znači da 5% vrijednosti izlazi izvan referentnog raspona. Ukoliko je udio rezultata izvan referentnog raspona veći od 5% tada model ne opisuje dobro podatke tj. referentni raspon je preuzak. Udio podataka izvan referentnog raspona može se ispitati na testnim podacima ili na vanjskim validacijskim skupovima, primjerice na dostupnim bazama drugih istraživanja. Procjena udjela rezultata izvan referentnog raspona je robustan pokazatelj kliničke korisnosti modela [17].

Brojčani pokazatelji za ocjenu generalizacije modela predstavljaju statistički kriterij koji služi za odabir najboljeg modela među nekoliko kandidata. Najčešće se koristi Akaike informacijski kriterij (engl. *Akaike information criterion, AIC*). Njegova ključna ideja je ravnoteža između kvalitete pristajanja modela podacima i složenosti modela. Što je AIC niži to model bolje procjenjuje podatke. Za razliku od grafičke vizualne procjene krivulja, AIC je objektivna, reproducibilna i statistički utemeljena mjera. Praktično se AIC koristi kao kriterij za ocjenu LMS i GAMLSS modela [80].

Osim ovog brojčanog kriterija postoji još i generalizirani Akaike informacijski kriterij (engl. *generalized Akaike information criterion, GAIC*) koji koristi drugačiji faktor u odnosu na AIC kriterij te korisnik može sam prilagoditi kriterij svojim ciljevima što mu daje veću fleksibilnost međutim zahtijeva veliko iskustvo u odabiru kriterija [68]. Stroži kriterij od AIC jest Bayesov informacijski kriterij (engl. *Bayesian Information Criterion, BIC*) kojim se preferiraju manje fleksibilni modeli čime je pogodan za modele temeljene na velikom broju podataka. Zbog preferiranja zaglađenijih krivulja moguće je propustiti važne biološke obrasce stoga za ocjenu bioloških referentnih krivulja nije prvi izbor kriterija, ali može poslužiti kao dodatni kriterij uz AIC [80].

Niti jedan brojčani niti grafički kriterij ne daje informaciju o kliničkoj korisnosti modela pa se brojčani i grafički kriteriji koriste kao jedna od više metoda za procjenu modela. Najbolja procjena modela kontinuiranih referentnih krivulja bila bi kombinacija brojčanih pokazatelja poput AIC, grafičkih prikaza reziduala, vizualne procjena dobivene krivulje te procjene udjela rezultata izvan referentnog raspona. Međutim, u literaturi se autori najčešće koriste jednim od kriterija te ne postoji konsenzus niti standard za korištenje svih kriterija. Brojčani pokazatelji kao prvi filter dat će najbolji matematički model, ali ne daju informaciju o naglim skokovima u krivuljama, pretjerano valovitim krivuljama i drugim oscilacijama. Zato je važno vizualno procijeniti izgled krivulje kojom se procjenjuje njena smislenost te procijeniti odstupanje reziduala posebno na krajevima raspodjele. Ukoliko su krivulje preglatke vjerojatno podcjenjuju podatke (engl. *underfitting*), a ukoliko su previše uvijene vjerojatno precjenjuju podatke (engl. *overfitting*).

Na koncu je potrebno procijeniti kliničku valjanost modela izračunom udjela rezultata izvan referentnog raspona. Najbolji model bio bi onaj koji ima najniži ili približno najniži brojčani pokazatelj (statistički kriterij), ima vizualno stabilne, glatke i biološki realne krivulje (biološki kriterij) i daje oko 5% ili manje rezultata izvan referentnog raspona (klinički kriterij). Međutim, još ne postoje jasne preporuke za korištenje ovih modela u smislu najbolje procjene kontinuiranih referentnih krivulja [17,81].

1.4.5. Izvještavanje rezultata pacijenata i mogućnost implementacije modela

Rezultati laboratorijskih analiza najčešće se procjenjuju usporedbom s diskretnim referentnim rasponima, koji se standardno prikazuju na laboratorijskim nalazima. Takav pristup ima značajna ograničenja jer se referentni rasponi obično definiraju samo prema dobi i spolu, budući su to podaci koji se rutinski prikupljaju u laboratorijskim informacijskim sustavima (LIS) [20]. Međutim, na laboratorijske rezultate mogu utjecati i brojni drugi čimbenici, uključujući genetsku pozadinu, etnicitet, komorbiditeti te životne navike [12]. Dodatni problem je što su

diskretni referentni rasponi rigidni i teško prilagodljivi, pa ne odražavaju fine metaboličke promjene ni individualne obrasce tijekom vremena [13].

Zbog toga se smatra da je budućnost laboratorijskog izvještavanja u grafičkom prikazu rezultata pacijenta u odnosu na referentnu populaciju definiranu kontinuiranim referentnim krivuljama [17,82]. Ovakvi prikazi omogućuju longitudinalno praćenje i stavljanje rezultata u širi populacijski kontekst, što može znatno olakšati donošenje medicinskih odluka [14]. Međutim, zbog ograničenja postojećih laboratorijskih informacijskih sustava, takva vizualizacija još nije standardna. Kao odgovor, razvijaju se vanjske aplikacije i napredni analitički sustavi za podršku interpretaciji laboratorijskih nalaza [21].

Sljedeći korak u razvoju laboratorijskih informacijskih sustava trebao bi uključivati analizu i prijenos podataka u stvarnom vremenu, što bi omogućilo dinamičku procjenu nalaza. U takvom sustavu referentni rasponi ne bi bili statični, nego bi se kontinuirano prilagođavali populacijskim promjenama i novim medicinskim spoznajama, što bi dodatno poboljšalo kliničku interpretaciju rezultata i praćenje zdravstvenog stanja pacijenata [17].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteza istraživanja pretpostavlja da kontinuirane referentne krivulje omogućuju ispravniju procjenu laboratorijskih pokazatelja pri fiziološkim promjenama u trudnoći od diskretnih referentnih raspona, a posebice od referentnih raspona za žene iste dobi koje nisu trudne.

Cilj ovog istraživanja je temeljem prospektivno prikupljenih podataka izraditi kontinuirane referentne krivulje za najčešće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje u trudnoći. Temeljem kontinuiranih referentnih krivulja procijenit će se stupanj slaganja s diskretnim referentnim rasponima za žene koje nisu trudne, a koji se uobičajeno izvještavaju na laboratorijskom nalazu trudnica. Time će se utvrditi udio nalaza koji se pogrešno tumače kada se procjenjuju temeljem diskretnih referentnih raspona za žene koje nisu trudne. Kontinuirane referentne krivulje omogućit će ispravniju procjenu i razlikovanje fizioloških od patoloških promjena tijekom trudnoće, primjerenije donošenje medicinskih odluka, a time i znatno povećanje kvalitete zdravstvene skrbi za trudnice.

Drugi je cilj izraditi računalni alat koji bi omogućio grafički prikaz referentnih krivulja te položaj točke s vrijednošću nalaza pojedine pacijentice s obzirom na dobivenu vrijednost laboratorijskog pokazatelja i tjedna trudnoće u referentnoj krivulji. Na taj način grafički bi se istaknuo položaj vrijednosti laboratorijskog nalaza za pojedinu trudnicu u odnosu na referentnu krivulju. Time će se izravno omogućiti ispravna interpretacija laboratorijskog nalaza trudnice koja je trenutno ograničena zbog značajki laboratorijskog informacijskog sustava te činjenice kako je status trudnoće najčešće nepoznat za pacijentice čiji se uzorak krvi analizira u laboratoriju. Ova će aplikacija omogućiti bolje razlikovanje fizioloških od patoloških vrijednosti laboratorijskih pokazatelja te primjereno tumačenje laboratorijskih nalaza, a posljedično i donošenje medicinske odluke u daljnjem praćenju trudnoće.

3. ISPITANICE I METODE

3.1. Ispitanice

Ovo prospektivno istraživanje provedeno je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od rujna 2022. do prosinca 2025. godine. Trudnice uključene u istraživanje regrutirane su putem više različitih kanala: prilikom posjeta laboratoriju za neinvazivni prenatalni probir između 11. i 14. tjedna trudnoće, prilikom dolaska u laboratorij na uzorkovanje upućeno od strane specijalista ginekologije i obstetricije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti najčešće na izvođenje oralnog testa tolerancije na glukozu, putem preporuke specijalista ginekologije i obstetricije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koji su prethodno bili obaviješteni o provođenju istraživanja, prilikom održavanja tečajeva za trudnice Kliničkog bolničkog centra Rijeka te prije održavanja programa vježbi za trudnice na dva lokaliteta u gradu Rijeci.

Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su: dob ≥18 godina, jednoplodna trudnoća, normalni nalazi posljednjeg ultrazvuka i prenatalnog probira te u konačnici povoljan ishod trudnoće. Ishod trudnoće naknadno je prikupljen iz baze bolničkog informacijskog sustava uz prethodno potpisanu suglasnost trudnice u okviru informiranog pristanka. Ukoliko podatak o porodu nije bio dostupan tada je isto zabilježeno, a podatci laboratorijskih ispitivanja trudnice uključeni su u obradu rezultata.

Kriteriji isključivanja bili su: bolest u posljednjih mjesec dana, komplikacije povezane s trudnoćom, medicinski potpomognuta oplodnja i kronična upotreba lijekova. Podatci o kriterijima isključivanja također su prikupljeni temeljem samoprocjene trudnice, ali i pregledom dokumentacije u bazi bolničkog informacijskog sustava.

Nakon intervjua s informiranim pristankom i potvrde o ispunjavanju uvjeta za istraživanje, sve ispitanice ispunile su upitnik o svojim navikama i trenutnom zdravstvenom stanju te potpisale obrazac informiranog pristanka. Upitnik je sadržavao sljedeća pitanja: demografski podaci, visina i trenutna težina, status posta (post nije bio obavezan), datum posljednje mjesečnice prema kojem se izračunava tjedan trudnoće (osim ako ginekolog ispitanice nije drugačije naznačio), konzumacija alkohola i duhana tijekom trudnoće, unos dodataka prehrani tijekom trudnoće, posebne prehrambene navike, akutne bolesti u posljednjem mjesecu, redovita tjelesna aktivnost i sport, posljednje mjerenje krvnog tlaka, broj prethodnih trudnoća i poroda. Upitnik je prikazan na slici 3. Obzirom mjerenja nisu vezana, svaka je trudnica mogla sudjelovati jednom ili više puta pri čemu je svaki put bilo potrebno ispuniti upitnik. Podatak o tjednu trudnoće ispunjavale su trudnice prema procjeni specijalista ginekologije i obstetricije koji vodi trudnoću, a koji se temelji na datumu posljednje mjesečnice.

Upitnik br:_____(ispunjava istraživač)

UPITNIK ZA TRUDNICE KOJE SUDJELUJU U ISTRAŽIVANJU „IZRADA KONTINUIRANIH REFERENTNIH INTERVALA ZA NAJČEŠĆE BIOKEMIJSKE I HEMATOLOŠKE LABORATORIJSKE POKAZATELJE KOD TRUDNICA“

PODATCI O TRUDNICI

Ime i prezime:	Rođena (dan/mjesec/godina):
Telefon:	e-pošta (čitko):
Datum uzorkovanja krvi:	Vrijeme uzorkovanja krvi:
Masa (kg) (na dan vađenja krvi):	Visina (cm):
Uzorak uzet natašte: DA NE	Ako je odgovor NE upišite što ste jeli i kada:
Broj dolazaka na vađenje: 1 2 3	više(koliko?)

ANAMNEZA

- Datum posljednje mjesečnice (dan/mjesec/godina): _____/_____/_____
- Je li datum posljednje mjesečnice pouzdan? DA NE
- Je li trudnoća ostvarena uz IVF? DA NE
- Jeste li pušač? DA NE Broj cigareta na dan: _____
- Konzumirate li alkohol (u trudnoći)? DA NE Ako DA, koliko često?:_____
- Uzimate li kroničnu terapiju? (inzulin, hormone štitnjače, heparin, progesteron i sl.) DA NE Ako DA, koju?: _____
- Imate li kroničnu bolest? (atopijski dermatitis, bolesti štitnjače i sl.) DA NE Ako DA, koju?: _____
- Uzimate li kakve dodatke prehrani? (biljne pripravke, vitamine i sl.) DA NE Ako DA, koje?: _____
- Jeste li na posebnom režimu prehrane? DA NE Ako DA, opišite:_____
- Jeste li u posljednjih mjesec dana bili bolesni? (prehlada, crijevna viroza i sl.) DA NE Ako DA, navesti kada:_____ Opište bolest ukratko: _____
- Jeste li mjerili krvi tlak u zadnjih par tjedana? DA NE Ako DA, upišite vrijednost:_____
- Vježbate li redovito? DA NE Ako DA, opišite:_____
- Broj ranijih trudnoća :_____ Broj ranijih poroda: _____

ULTRAZVUČNI PREGLED

Datum zadnjeg pregleda (dan/mjesec/godina):	
Liječnik:	Ordinacija/ustanova:
Tjedan trudnoće:	

SUGLASNOST ZA SLANJE NALAZA ELEKTRONIČKOM POŠTOM (označiti kućiću)

☐ Dajem suglasnost da se nalaz učinjen iz uzetih uzoraka pošalje na gore navedenu adresu elektroničke pošte.

_____
(vlastoručni potpis trudnice)

Napomena:
Popunjavanjem ovog obrasca dajete privolu da se Vaši osobni podaci koriste isključivo u svrhu ovog istraživanja, a u skladu s važećim primjenjivim propisima iz područja zdravstva i Općom uredbom o zaštiti osobnih podataka. KBC Rijeka jamči da će osobni podaci biti adekvatno zaštićeni od pristupa neovlaštenih osoba te pohranjeni na sigurno mjesto i čuvani.

Ver 4_11.5.2023.

Slika 3. Upitnik o životnim navikama i zdravstvenom stanju ispitanica.

3.2. Prikupljanje uzoraka

Svakoj su ispitanici uzete dvije epruvete krvi u skladu s trenutnim preporukama za uzorkovanje venske krvi [83], jedna ljubičasta K_2EDTA epruveta (Vacuette, Greiner bio-one, REF 454246) za kompletnu krvnu sliku i brzinu sedimentacije eritrocita te jedna crvena epruveta s aktivatorom zgrušavanja i gel barijerom (Vacuette, Greiner bio-one, REF 455071) za biokemijske analize.

Sve epruvete obrađene su prema standardnim laboratorijskim postupcima. Uzorak za krvnu sliku i sedimentaciju eritrocita homogeniziran je okretanjem za 180° 5-8 puta odmah nakon uzorkovanja te opet neposredno prije analize. Uzorak za biokemijske analize homogeniziran je okretanjem za 180° 5 puta odmah nakon uzorkovanja zatim je ostavljen minimalno 30 minuta kako bi se formirao odgovarajući ugrušak te je zatim centrifugiran 4 minute na 4000g kako bi se serum odvojio od stanica. Svi uzorci su analizirani na dan prikupljanja. Ostatni uzorak seruma odvojen je u tri alikvota i pohranjen na -80°C za potrebe eventualnih provjera rezultata za što su trudnice također dale svoj pristanak.

3.3. Laboratorijski pokazatelji

Sve metode u ovom istraživanju su rutinske laboratorijske metode korištene u svakodnevnom laboratorijskom radu stoga predstavljaju standardizirane metode kojima se upravlja prema najvišim standardima kontrole kvalitete laboratorijskog rada. Sve su metode svakodnevno podvrgnute unutarnjoj kontroli kvalitete te periodično vanjskoj procjeni kvalitete hrvatskih i međunarodnih provoditelja.

Kompletna krvna slika određena je pomoću Beckman Coulter DxH800 (Beckman Coulter, Brea, SAD) ili Sysmex XN-3100 (Sysmex, Kobe, Japan), a brzina sedimentacije eritrocita određena je pomoću iSED-a (Alcor Scientific, Smithfield, SAD).

Uzorak seruma korišten je za sljedeće analize: urea, kreatinin, mokraćna kiselina, albumin, ukupni proteini, C-reaktivni protein (CRP), ukupni kolesterol, trigliceridi, laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza (CK), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (ALP), gama-glutamil transferaza (GGT), alfa-amilaza (AMY), ukupni bilirubin, željezo, nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC), natrij, kalij, klorid, kalcij, magnezij i anorganski fosfat koje su učinjene na uređajima Cobas 6000 c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka) ili Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD); Feritin i HDL kolesterol analizirani su na uređajima Beckman Coulter AU480 ili

Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD). LDL kolesterol izračunat je prema Sampsonovoj jednadžbi [84].

Sve analitičke metode i podaci o njihovoj analitičkoj izvedbi sa specifikacijom analitičke kvalitete prema bazi podataka o biološkim varijacijama Europske federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM*) [85], s izuzetkom brzine sedimentacije eritrocita (ESR), koja je procijenjena prema Penev M i suradnicima [86], navedeni su u tablicama 1., 2. i 3.

Tablica 1. Analitičke metode za pokazatelje kompletne krvne slike korištene u istraživanju i njihova analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama iz baze podataka o biološkoj varijaciji (engl. *Biological variation database*) [85]. Kompletna krvna slika izrađena je na Beckman Coulter DxH800 (Beckman Coulter, Brea, SAD) ili Sysmex XN-3100 (Sysmex, Kobe, Japan).

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Analitička metoda Beckman Coulter DxH800**	**Analitička metoda Sysmex XN-3100**	**Laboratorijski KVa DxH800**	**Laboratorijski KVa Sysmex XN-3100**	**Specifikacija kvalitete**		
					KVmin	**KVpož**	**KVopt**
Eritrociti($\times 10^{12}$/L)	Impedancija (Coulterov princip)	Impedancija s hidrodinamičkim fokusiranjem	1,1	1,0	2,1	1,4	0,7
Hemoglobin (g/L)	Fotometrija	Fotometrija	0,7	0,8	2,0	1,4	0,7
Hematokrit (L/L)	Računski (Hct=Eritrociti×MCV)	Impedancija s hidrodinamičkim fokusiranjem (zbroj visina impulsa pojedinačnih eritrocita)	1,4	1,3	2,1	1,4	0,7
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	Impedancija (derivirano iz eritrocitnog histograma)	Računski (MCV=hematokrit/eritrociti) ×1000	1,3	0,7	0,6	0,4	0,2
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	Računski (hemoglobin/ eritrociti)	Računski (hemoglobin/ eritrociti)	0,9	0,9	0,5	0,3	0,2
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	Računski (hemoglobin/ hematokrit)	Računski (hemoglobin/ hematokrit)	1,3	1,1	0,8	0,5	0,3
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	Derivirano iz eritrocitnog histograma	Računski (SD širine volumena eritrocita/MCV) ×100)	0,9	0,6	1,3	0,8	0,4
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	Derivirano iz trombocitnog histograma	Računski trombokrit/broj trombocita	0,8	1,9	1,7	1,1	0,6
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	Impedancija (Coulterov princip)	Impedancija s hidrodinamičkim fokusiranjem	2,3	3,5	5,5	3,7	1,8
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	Impedancija (Coulterov princip)	Fluorescentna protočna citometrija	1,4	2,2	8,3	5,6	2,8

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Analitička metoda Beckman Coulter DxH800	Analitička metoda Sysmex XN-3100	Laboratorijski KVa DxH800	Laboratorijski KVa Sysmex XN-3100	Specifikacija kvalitete		
					KVmin	KVpož	KVopt
Neutrofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	COULTER® VCSn tehnologija	Fluorescentna protočna citometrija	1,6	3,5	9,4	6,3	3,1
Limfociti ($\times 10^9$/L)	COULTER® VCSn tehnologija	Fluorescentna protočna citometrija	3,2	3,0	7,9	5,3	2,6
Monociti ($\times 10^9$/L)	COULTER® VCSn tehnologija	Fluorescentna protočna citometrija	5,8	6,1	10,5	7,0	3,5
Eozinofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	COULTER® VCSn tehnologija	Fluorescentna protočna citometrija	8,4	7,6	11,3	7,6	3,8
Bazofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	COULTER® VCSn tehnologija	Fluorescentna protočna citometrija	30,7	3,4	9,5	6,3	3,2

KVa – analitički koeficijent varijacije; KVmin – minimalni kriterij koeficijenta varijacije; KVpož – poželjni kriterij koeficijenta varijacija; KVopt – optimalni kriterij koeficijenta varijacije; SD – standardna devijacija; VCSn – engl. *Volume, Conductivity, Scatter normalized*.

Tablica 2. Analitička metoda za brzinu sedimentacije eritrocita korištena u istraživanju i njena analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama prema Penev M i suradnicima [86]. Brzina sedimentacije eritrocita učinjena je na uređaju iSED (Alcor Scientific, Smithfield, SAD).

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Analitička metoda	Laboratorijski KVa	Specifikacija kvalitete		
			KVmin	KVpož	KVopt
Sedimentacija eritrocita (mm/h)	Kapilarna fotometrija	7,6	25,2	16,8	8,4

KVa – analitički koeficijent varijacije; KVmin – minimalni kriterij koeficijenta varijacije; KVpož – poželjni kriterij koeficijenta varijacija; KVopt – optimalni kriterij koeficijenta varijacije

Tablica 3. Analitičke metode za biokemijske pokazatelje korištene u istraživanju i njihova analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama iz baze podataka o biološkoj varijaciji (engl. *Biological variation database*) [85]. Biokemijski pokazatelji izrađeni su na uređaju Roche Cobas 6000 c501 (Roche diagnostics, Mannheim, Njemačka) ili Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD), s izuzetkom feritina i HDL kolesterola, koji su izrađeni na Beckman Coulter AU480 ili Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD).

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Analitička metoda Roche Cobas 6000 c501 (Beckman Coulter AU480 za feritin i HDL-kolesterol)**	**Analitička metoda Beckman Coulter AU5800**	**Laboratorijski KVa Roche Cobas 6000 c501**	**Laboratorijski KVa Beckman Coulter AU5800**	**Specifikacija kvalitete**		
					KVmin	**KVpož**	**KVopt**
Ureja (mmol/L)	Ureaza GLDH (sljedivo do ID/MS)	Ureaza GLDH (sljedivo do NIST SRM 909b)	1,9	2,8	9,8	6,6	3,3
Kreatinin (µmol/L)	Kompenzirana kinetička Jaffé metoda (sljedivo do ID/MS)	Kompenzirana kinetička Jaffé metoda (sljedivo do ID/MS SRM 967)	2,8	4,8	3,3	2,2	1,1
Mokraćna kiselina (µmol/L)	Urikaza-PAP (sljedivo do ID/MS)	Urikaza-PAP (sljedivo do ID/MS)	1,9	2,0	6,2	4,2	2,1
Albumin (g/L)	Kolorimetrija s bromkrezol zelenilom (sljedivo do BCR470/CRM470)	Kolorimetrija s bromkrezol zelenilom (sljedivo do BCR470/CRM470)	1,9	1,5	1,9	1,3	0,6
Ukupni proteini (g/L)	Biuret (sljedivo do NIST SRM 927)	Biuret (sljedivo do NIST SRM 927c)	1,5	1,3	2,0	1,3	0,7
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	Imunoturbidimetrija (sljedivo do CRM 470)	Imunoturbidimetrija (sljedivo do CRM 470)	2,6	2,3	26,0	17,4	8,7
Feritin (µg/L)*	Imunoturbidimetrija (sljedivo do NIBSC 94/572)	Imunoturbidimetrija (sljedivo do NIBSC 94/572)	4,3	1,8	9,7	6,5	3,2
Ukupni kolesterol (mmol/L)	CHOD-PAP (sljedivo do ID/MS)	CHOD-PAP (sljedivo do ID/MS NIST SRM 909b)	2,4	2,0	4,1	2,7	1,4
Trigliceridi (mmol/L)	GPO-PAP s 4-aminofenazonom (sljedivo do ID/MS)	GPO-PAP s 4-aminofenazonom (sljedivo do ID/MS)	2,5	1,9	14,9	9,9	5,0
HDL kolesterol (mmol/L)*	Homogena CHOD-PAP metoda s anti-beta-lipoproteinskim antitijelima (sljedivo do Američke CDC referentne metode)	Homogena CHOD-PAP metoda s anti-beta-lipoproteinskim antitijelima (sljedivo do Američke CDC referentne metode)	4,1	1,7	4,3	2,9	1,4

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Analitička metoda Roche Cobas 6000 c501 (Beckman Coulter AU480 za feritin i HDL-kolesterol)	Analitička metoda Beckman Coulter AU5800	Laboratorijski KVa Roche Cobas 6000 c501	Laboratorijski KVa Beckman Coulter AU5800	Specifikacija kvalitete		
					KVmin	KVpož	KVopt
LDL kolesterol (mmol/L)†	Računski prema Sampsonovoj jednadžbi	Računski prema Sampsonovoj jednadžbi	5,4	3,2	5,9	3,9	2,0
Laktat dehidrogenaza (LD) (U/L)	IFCC (optički enzimski test)	IFCC (optički enzimski test)	1,5	3,2	3,3	2,2	1,1
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	IFCC (optički enzimski test)	IFCC (optički enzimski test)	1,5	0,9	10,6	7,1	3,5
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	IFCC bez piridoksal fosfata	IFCC s piridoksal fosfatom	1,7	2,0	6,5	4,3	2,2
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	IFCC bez piridoksal fosfata	IFCC s piridoksal fosfatom	2,2	2,8	9,5	6,3	3,2
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	IFCC (enzimski s p-nitrofenil fosfatom)	IFCC (enzimski s p-nitrofenil fosfatom)	2,5	5,2	4,5	3,0	1,5
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	IFCC (enzimski s L-γ-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilidom)	IFCC (enzimski s L-γ-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilidom)	1,6	1,3	6,2	4,2	2,1
Alfa amilaza (AMY) (U/L)	IFCC (enzimski s etiliden-G_7PNP)	IFCC (enzimski s etiliden-G_7PNP)	1,7	1,5	5,0	3,4	1,7
Ukupni bilirubin (µmol/L)	Diazo metoda (sljedivo do metode po Doumasu)	Diazo metoda (sljedivo do NIST SRM 916a)	2,6	1,6	15,2	10,1	5,1
Željezo (µmol/L)	Kolorimetrija s ferozinom (sljedivo do SRM 937)	Kolorimetrija s TPTZ (sljedivo do Master kalibratora Beckman Coultera)	2,3	3,1	18,9	12,6	6,3
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L)	Kolorimetrija s ferozinom (standardizirano prema metodi za željezo)	Kolorimetrija s Nitrozo-PSAP (sljedivo do NIST SRM 937)	3,2	2,8	NA	NA	NA
Natrij (mmol/L)	Indirektna potenciometrija	Indirektna potenciometrija	1,3	0,9	0,5	0,3	0,2

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Analitička metoda Roche Cobas 6000 c501 (Beckman Coulter AU480 za feritin i HDL-kolesterol)	Analitička metoda Beckman Coulter AU5800	Laboratorijski KVa Roche Cobas 6000 c501	Laboratorijski KVa Beckman Coulter AU5800	Specifikacija kvalitete		
					KVmin	KVpož	KVopt
Kalij (mmol/L)	Indirektna potenciometrija	Indirektna potenciometrija	1,5	1,2	2,9	2,0	1,0
Kloridi (mmol/L)	Indirektna potenciometrija	Indirektna potenciometrija	1,4	0,9	0,8	0,5	0,3
Kalcij (mmol/L)	Kolorimetrija s 5-nitro-5'-metil-BAPTA (sljedivo do SRM 956)	Kolorimetrija s Arsenazo III (sljedivo do NIST SRM 909b)	1,4	1,7	1,4	0,9	0,5
Magnezij (mmol/L)	Kolorimetrija s ksilidil plavilom (sljedivo do SRM 956)	Kolorimetrija s ksilidil plavilom (sljedivo do NIST SRM 909b)	1,8	1,9	2,0	1,4	0,7
Anorganski fosfati (mmol/L)	UV metoda s molibdatom (sljedivo do NIST)	UV metoda s molibdatom (sljedivo do Master kalibratora Beckman Coultera)	2,2	2,0	5,8	3,9	1,9

KVa – analitički koeficijent varijacije; KVmin – minimalni kriterij koeficijenta varijacije; KVpož – poželjni kriterij koeficijenta varijacija; KVopt – optimalni kriterij koeficijenta varijacije; GLDH – glutamat dehidrogenaza; ID/MS – engl. *isotope dilution mass spectrometry*; NIST – engl. *National Institute of Standards and Technology*; SRM – engl. *Standard Reference Material*; PAP – engl. *Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*; BCR – fra. *Bureau Communautaire de Référence*; CRM – engl. *Certified Reference Material*; NIBSC – engl. *National Institute for Biological Standards and Control*; CHOD-PAP – engl. *Cholesterol Oxidase – Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*; GPO-PAP – engl. *Glycerol-3-Phosphate Oxidase – Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*; CDC – engl. *Center for Disease Control*; IFCC – engl. *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; G_7PNP - p-nitrofenil-maltoheptazid; TPTZ – 2,4,6-Tripiridil-s-triazin; PSAP – piridilazo-sulfonirani aminofenol; BAPTA - bis(aminofenoksi)etan-tetraoctena kiselina.

*prva metoda odnosi se na uređaj Beckman Coulter AU480, a druga na Beckman Coulter AU5800.
†Laboratorijski KVa za LDL kolesterol izračunat je kao korijen zbroja kvadrata KVa ukupnog kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola budući rezultati ovih analitičkih metoda ulaze u izračun LDL kolesterola. Specifikacija kvalitete preuzeta je za mjereni LDL kolesterol.

3.4. Statističke metode

Kako bismo isključili utjecaj dodataka prehrani i konzumacije hrane, usporedili smo sve laboratorijske testove između žena koje su uzimale dodatke prehrani i/ili nisu postile i onih koje nisu uzimale dodatke prehrani ili su postile. Raspodjela podataka testirana je na normalnost pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Podaci s raspodjelom koja nije sukladna normalnoj testirani su Mann-Whitneyjevim testom. Statistička značajnost postavljena je na $P<0,05$. Svi statistički izračuni provedeni su u statističkom programu R (verzija 4.5.0) [87].

Obzirom statistički značajna razlika ne dokazuje klinički značajnu razliku, za svaki smo pokazatelj izračunali postotnu razliku vrijednosti između dviju uspoređivanih skupina te je procijenili s izračunatom vrijednošću klinički značajne promjene (engl. *reference change value, RCV*). RCV je izračunat prema jednadžbi [88]:

$$RCV=2^{1/2}\times Z\times(KV_a^2+KV_I^2)^{1/2},$$

gdje je $Z=1,96$ za pokazatelje čije se povećanje i smanjenje vrijednosti smatraju značajnim, a $Z=1,65$ za pokazatelje kojima je značajna jednostrana promjena, bez obzira radi li se o povećanju ili smanjenju vrijednosti. Odabrana vrijednost Z predstavlja standardnu devijaciju za željenu vjerojatnost $P<0,05$.

KV_a je analitička nepreciznost izračunata iz dnevnih rezultata interne kontrole kvalitete laboratorija (vidi tablice 1.,2. i 3.), a KV_I je intraindividualna biološka varijacija preuzeta iz EFLM baze podataka bioloških varijacija [85]. Prihvatljivost laboratorijskog KV_a je procijenjena korištenjem specifikacija kvalitete za nepreciznost danih u istoj EFLM bazi podataka.

3.4.1. Izrada kontinuiranih referentnih krivulja

Kontinuirane referentne krivulje izrađene su nizom postupaka u svrhu pronalaženja optimalnog matematičko-statističkog modela koji najbolje opisuje mjerenja laboratorijskih pokazatelja u ovisnosti o tjednu trudnoće. Proces obrade podataka proveden je u nekoliko koraka:

1. Određivanje i uklanjanje dalekih odstupnika prema Tukey metodi;
2. Pretraživanje najbolje raspodjele i GAMLSS modela koristeći aplikaciju Shiny AdRI_GAMLSS;
3. Definiranje kriterija za odabir modela;
4. Izračun Z-vrijednosti i provjera odabrane raspodjele za transformaciju podataka;
5. Usporedna analiza kombinacija kontroliranih parametara raspodjele μ, σ, ν, τ i odabir konačnog modela;

6. Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za laboratorijske pokazatelje u trudnoći i određivanje 95% intervala pouzdanosti za percentilne granice.

3.4.1.1. Određivanje i uklanjanje odstupnika

Za identifikaciju ekstremnih odstupnika u skupu podataka korištena je Tukeyjeva metoda proširena za udaljene odstupnike koja predstavlja robusni pristup detekciji iznimno udaljenih vrijednosti u biomedicinskim podacima koji nisu raspodijeljeni sukladno normalnoj raspodjeli [89].

Metoda se temelji na interkvartilnom rasponu (IQR), pri čemu se pragovi za detekciju udaljenih odstupnika određuju prema izrazima:

$$\text{Donja granica: } Q1 - 3 \times IQR$$

$$\text{Gornja granica: } Q3 + 3 \times IQR$$

gdje su Q1 i Q3 prvi i treći kvartil, a IQR interkvartilni raspon.

Vrijednosti izvan navedenih granica smatraju se ekstremno udaljenim odstupnicima, za razliku od bližih odstupnika koji se u klasičnoj Tukeyjevoj metodi definiraju pragom od 1,5×IQR. Primjenom kriterija 3×IQR detektiraju se samo ekstremne vrijednosti koje bi mogle predstavljati pogreške mjerenja, unosa podataka ili rijetke patološke ekstreme, bez agresivnog uklanjanja rubnih, ali klinički prihvatljivih vrijednosti.

Ova metoda ne pretpostavlja normalnu raspodjelu te je prikladna za parametre s izraženom asimetrijom, varijabilnošću ili dugim repovima raspodjele. Detekcija odstupnika provedena je za svaki laboratorijski pokazatelj na cijelom skupu podataka.

3.4.1.2. Pretraživanje najbolje raspodjele i GAMLSS modela

Za svaki je laboratorijski pokazatelj učinjeno početno pretraživanje modela procjene kontinuiranih referentnih krivulja uz različite transformacije podataka koristeći besplatno dostupnu aplikaciju u statističkom programu R, aplikaciju Shiny AdRI_GAMLSS, dostupnu na github.com/SandraKla/AdRI_GAMLSS [67]. Aplikacija se pokreće u R-u prema uputama dostupnim na mrežnim stranicama https://sandrakla.github.io/AdRI/. Ova aplikacija generira kontinuirane referentne krivulje koristeći LMS (lambda-medijan-sigma) i GAMLSS (engl. *General Additive Model for Location, Scale and Shape*) matematičko-statističke modele [66,68]. Aplikacija je namijenjena za obradu podataka zdravih ispitanika prikupljenih izravnim uzorkovanjem i jednostavna je za korištenje. Aplikacija je zatvorenog tipa te ne postoji

mogućnost podešavanja uvjeta modeliranja. Upravo zato je odličan alat za početno pretraživanje, ali ograničena za izbor konačnog modela.

Analiza je provedena za svaki mjereni laboratorijski pokazatelj, pri čemu je ispitan niz kandidata modela uz upotrebu različitih raspodjela za transformaciju podataka i različitih načina modeliranja odnosa između laboratorijskog pokazatelja i tjedna trudnoće prema postavkama aplikacije. Biološki pokazatelji najčešće nisu raspodijeljeni sukladno normalnoj raspodjeli te ih je potrebno prilagoditi na način koji matematičko-statističkom modelu omogućuje stabilnije i pouzdanije modeliranje. Nakon modeliranja vrijednosti se ponovno vraćaju u originalnu skalu. Raspodjele koje su ispitane za transformaciju podataka su: Box-Cox Cole-Green (BCCG) transformacija, Box–Coxova potencijska eksponencijalna transformacija (engl. *Box-Cox Power Exponential, BCPE*) i Box–Coxova t-transformacija (BCT) [66,70,71].

Kroz ove transformacije modeliraju se parametri raspodjele μ (mu) lokacija (medijan) i σ (sigma) skala (varijanca), a prema potrebi i parametri zakrivljenosti ν (nu) te spljoštenosti τ (tau). BCCG transformacija pretpostavlja da transformirani podaci prate normalnu raspodjelu i ne modelira spljoštenost (kurtičnost, τ) već modelira parametre μ, σ i ν. BCPE transformira podatke na način da prate eksponencijalnu potencijsku raspodjelu te modelira spljoštenost u smislu debelih (teških) repova (šiljasta raspodjela) i tankih repova raspodjele (spljoštena raspodjela) jer osim μ, σ i ν parametara modelira i τ parametar. Kod BCT raspodjele transformirani podaci prate Studentovu t raspodjelu gdje je τ parametar primarno za modeliranje debelih repova kod šiljastih, asimetričnih raspodjela. Navedene raspodjele omogućuju postupno povećanje fleksibilnosti modela, od simetričnih do asimetričnih i šiljastih raspodjela, ovisno o obilježjima pojedinog laboratorijskog pokazatelja. Uz transformaciju podataka bilo je potrebno odabrati i odgovarajući model koji opisuje ovisnost vrijednosti laboratorijskog pokazatelja o tjednu trudnoće. U osnovnim modelima primijenjena je LMS metoda, dok su u složenijim modelima korišteni penalizirani splajnovi (engl. *penalized splines, P-splines*) i kubični splajnovi (engl. *cubic splines*) kao metode zaglađivanja u okviru Shiny AdRI_GAMLSS aplikacije.

U slučajevima u kojima navedeni pristupi zaglađivanja nisu osiguravali zadovoljavajuću prilagođenost podacima ili su dovodili do nestabilnih krivulja na rubovima raspona tjedna trudnoće, dodatno su ispitani polinomni modeli trećeg stupnja. U svim modelima procjenjivani su parametri rraspodjele μ (mu) lokacija (medijan) i σ (sigma) skala (varijanca), a prema potrebi i parametri zakrivljenosti ν (nu) te spljoštenosti τ (tau). Procjena parametara modela provedena je RS (Rigby-Stasinopoulos) algoritmom koji predstavlja zadani ponavljajući postupak za procjenu parametara raspodjele (RS=100), uz unaprijed definirani maksimalni broj ponavljanja (n=100), a sukladno postavkama korištene aplikacije. Prednost ovog postupka je njegova

stabilnost i pouzdanost jer je manje podložan pogreškama u odnosu na neke druge algoritme. Ovim se postupkom procjenjuje jedan po jedan parametar raspodjele dok su ostali konstantni te se isti postupak ponavlja dok se ne pronađe najstabilnije rješenje.

Algoritam koristi sustav ponavljajućeg ponderiranja čime se procjenjuje važnost utjecaja pojedinog podatka u ukupnom modelu. Što je podatak bliže onome što model predviđa to ima veći utjecaj na model. Ovakvom procjenom konačna percentilna krivulja je matematički najpreciznije postavljena obzirom na podatake.

3.4.1.3. Definiranje kriterija za odabir modela

Inicijalni model dobiven pretraživanjem odabran je temeljem kombinacije četiri kriterija koji su procijenjeni za svaki matematičko-statistički model i za svaki laboratorijski pokazatelj: brojčani kriteriji, grafički kriteriji, pokrivenost ključnih percentila i izgled percentilne krivulje.

Statistička prilagođenost modela procijenjena je temeljem najnižeg brojčanog kriterija, Akaikeova informacijskog kriterija (AIC) i stupnjeva slobode modela [72,80]. Reziduali su procijenjeni primjenom četiriju grafičkih prikaza: grafički prikaz kvantilnih reziduala u odnosu na prilagođene vrijednosti, procjena gustoće raspodjele reziduala, Q–Q dijagram kvantilnih reziduala i *Worm* dijagram s naglaskom na ponašanje modela u donjim i gornjim repovima raspodjele (slika 2.) [78,79].

Grafički prikaz kvantilnih reziduala u odnosu na prilagođene vrijednosti (μ) se koristi za procjenu sistemskih odstupanja modela duž raspona predviđenih vrijednosti. Nasumičan raspored reziduala oko nulte vrijednosti, bez jasnog trenda ili promjene varijabilnosti upućuje na odgovarajući model. Grafički prikaz gustoće raspodjele kvantilnih reziduala uspoređuje se s očekivanom standardnom normalnom raspodjelom. Približno simetrična raspodjela reziduala centriranih oko nule, bez asimetrije ili teških repova potvrđuje prikladnost odabrane raspodjele podataka. Q–Q dijagram kvantilnih reziduala omogućuje vizualnu procjenu slaganja empirijskih kvantila s teorijskim kvantilima standardne normalne raspodjele. Kada točke prate referentnu liniju kroz gotovo cijeli raspon, uz minimalna odstupanja na krajevima zaključujemo kako je model dobro prilagođen i nema značajnih sistemskih pogrešaka [79]. *Worm* dijagram je prošireni oblik Q–Q dijagrama i prikazuje odnos razlike između empirijskih i teorijskih kvantilnih reziduala u odnosu na teorijske kvantile standardne normalne raspodjele.

Worm dijagram omogućuje osjetljiviju detekciju lokalnih odstupanja modela. Oblik *Worm* dijagrama omogućuje detekciju nepravilno modeliranih parametara raspodjele. Horizontalni pomak ili nagib krivulje upućuje na nepravilnu procjenu medijana (μ), zakrivljenje u obliku slova U ili obrnutog U sugerira neprikladno modeliranu raspršenost (σ), dok asimetrični

S-oblik upućuje na neprikladno modeliranu zakrivljenost (ν). Odstupanja u krajnjim kvantilima mogu upućivati na neodgovarajuću procjenu debljine repova raspodjele (τ), kada je taj parametar uključen u model. Točke koje se nalaze unutar granica pouzdanosti bez sustavnog obrasca upućuju na dobru prilagodbu modela, dok sustavni obrasci ili izlazak iz granica sugeriraju potrebu za dodatnim prilagođavanjem modela, primjerice povećanjem fleksibilnosti modela ili uključivanjem dodatnih parametara raspodjele [78].

Ukoliko je raspodjela reziduala odabranog modela bila prihvatljiva, vizualno se procijenila dobivena percentilna krivulja koja ne smije biti prejednostavna jer tada podcjenjuje mjerenja, ali niti previše složena jer se tada mjerenja precjenjuju. Osim procjenom izgleda krivulje, kvaliteta kalibracije referentnih percentila ocjenjena je usporedbom očekivanog i opaženog udjela vrijednosti ispod 2,5., 50. i 97,5. percentile.

U slučajevima kada su razlike u statističkim kriterijima između različitih modela bile male, prednost je dana jednostavnijem modelu s biološki uvjerljivijim oblikom referentnih krivulja i stabilnijim ponašanjem na rubovima raspona tjedna trudnoće.

Radi jedinstvenog pristupa metodologiji u konačnici je za sve laboratorijske pokazatelje odabran model koji se pokazao optimalnim za većinu pokazatelja, a to je GAMLSS uz penalizirane splajnove uz upotrebu različitih raspodjela za transformaciju podataka ovisno o karakteristikama laboratorijskog pokazatelja. Penalizirani splajn je iznimno fleksibilan algoritam koji prati podatke čija je promjena nelinearna i nepravilna. Ovaj algoritam definira matematičke krivulje koje su sastavljene od više manjih dijelova koji se glatko spajaju (engl. *spline*), ali se istovremeno ograničava (penalizira) pretjerana fleksibilnost kako krivulja ne bi prolazila svakom pojedinom točkom. Penalizirani splajn sprječava da krivulja postane previše nepravilna pod utjecajem pojedinačnih ekstremnih vrijednosti, čime se dobiva realan i biološki logičan trend mjerenog pokazatelja.

Nakon odabira inicijalnog modela dobivenog početnim pretraživanjem sve su daljnje analize provedene koristeći slobodni kod u statističkom programu R (verzija 4.5.0) zbog zatvorenosti koda Shiny AdRI_GAMLSS aplikacije. Naime, ova je aplikacija razvijena za izradu referentnih krivulja obzirom na dob ispitanika, a cilj je našeg istraživanja je generiranje krivulja obzirom na tjedan trudnoće stoga je bila potrebna modifikacija grafičkih prikaza. Nadalje, ova aplikacija generira krivulje uz prikaz triju percentilnih krivulja za 2,5., 50. i 97,5. percentile, no ne generira pripadajuće 95% intervale pouzdanosti za gornju i donju percentilnu krivulju. Također, unutar aplikacije nije moguće podešavati parametre modela što je ključno za reproducibilnost i stabilnost konačnog modela [74].

U daljnjoj analizi preuzeti su sljedeći paketi iz Sveobuhvatne R arhivske mreže (engl. *Comprehensive R Archive Network, CRAN*): *gamlss* (5.5-0), *gamlss.dist* (6.1-1), *gamlss.data*

(6.0-7), *tidyr* (1.3.2), *tibble* (3.2.1), *openxlsx* (4.2.8.1), *pdftools* (3.6.0), *readxl* (1.4.5), *ggplotify* (0.1.3), *png* (0.1-8), *ragg* (1.4.0), *patchwork* (1.3.2), *ggplot2* (4.0.1), *dplyr* (1.1.4). Programske skripte za analizu u statističkom programu R djelomično su izrađene uz pomoć alata umjetne inteligencije ChatGPT (ver. 5.2, OpenAI, San Francisco, SAD, 2026) te su pregledane, testirane i validirane od strane autora.

3.4.1.4. Izračun Z-vrijednosti i provjera odabrane raspodjele za transformaciju podataka

Nakon odabira inicijalnog modela, za sve su pokazatelje izračunate Z-vrijednosti. Z-vrijednosti u ovom modelu predstavljaju standardizirane kvantilne reziduale koji svako mjerenje standardiziraju unutar njegove specifične raspodjele prevodeći ga u pripadajuće vrijednosti standardne normalne raspodjele. Time je omogućena njihova međusobna usporedba neovisno o asimetriji ili spljoštenosti raspodjele izvornih mjerenja.

Zatim su uklonjena sva mjerenja čija je apsolutna Z-vrijednost bila veća od 3. Z-vrijednosti u rasponu od -3 do +3 u standardnoj normalnoj raspodjeli uključuju 99,73% svih podataka, a vrijednosti izvan ovih granica su rijetke i često nisu odraz fiziološke varijacije već predstavljaju odstupanje od uobičajenog [90]. Nakon uklanjanja mjerenja s apsolutnom Z-vrijednosti većom od 3 ponovno je učinjena detaljna procjena najbolje raspodjele za transformaciju podataka (BCCGo, BCPEo ili BCTo) koristeći iste brojčane i grafičke kriterije te pokrivenost u ključnim percentilima.

3.4.1.5. Usporedna analiza kombinacija kontroliranih parametara raspodjele μ, σ, ν, τ i odabir konačnog modela

Dosadašnjim koracima dobiven je završni set podataka za analizu, optimalna raspodjela za transformaciju podataka te fleksibilan model GAMLSS uz penalizirane splajnove. Obzirom se radi o fleksibilnom modelu koji se uvijek iznova prilagođava mjerenjima što predstavlja ograničenje u reproducibilnosti rezultata bilo je potrebno finije kontrolirati parametre modela.

U GAMLSS modelima glatkoća se može kontrolirati stupnjevima slobode (engl. *degrees of freedom, df*), koji predstavljaju mjeru stvarne fleksibilnosti glatke funkcije. Manji broj stupnjeva slobode daje jednostavnije i glađe funkcije, dok veći broj dopušta veću prilagodbu podacima. Ograničavanje stupnjeva slobode predstavlja standardni oblik reguliranja modela u

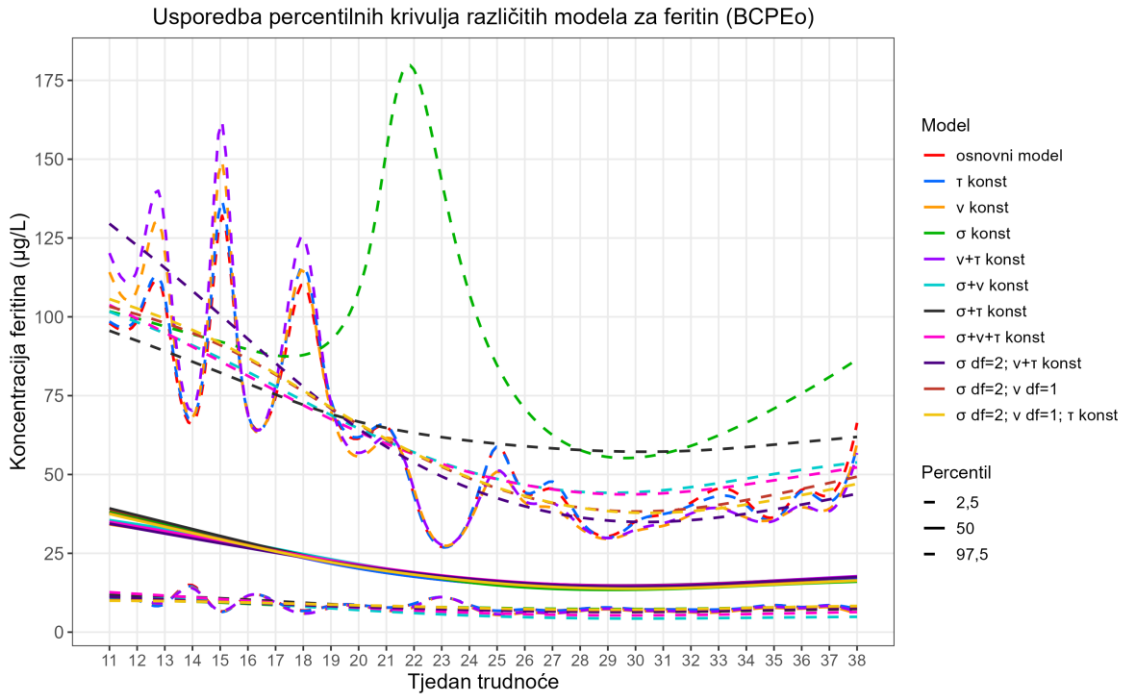
penaliziranim regresijskim modelima i osobito je važno u kontekstu konstrukcije referentnih raspona, gdje je cilj dobiti stabilne i biološki smislene krivulje [74].

Za svaki je laboratorijski pokazatelj učinjena usporedna analiza nekoliko različitih kombinacija stupnjeva slobode u modelu za parametre raspodjele, μ, σ, ν, i po potrebi τ u odnosu na osnovni, automatski optimizirani GAMLSS model. Stupnjevi slobode za glatke funkcije određivani su postupno, uz ručno podešavanje više uzastopnih prilagodbi modela. Osnovni, automatski optimizirani model znači da su svi parametri raspodjele fleksibilno modelirani prema tjednu trudnoće (pb(TT)). Neki su parametri raspodjele ispitani kao konstante što znači da je taj parametar konstantan u odnosu na tjedan trudnoće, a ograničavanjem stupnja slobode (npr. df=2) ograničava se fleksibilnost prilagodbe promjene u odnosu na tjedan trudnoće. Ovim postupkom osigurana je najbolja ravnoteža između preciznosti prilagodbe podataka i glatkoće percentilnih krivulja te se istovremeno izbjegava pretjerano prilagođavanje modela biološkoj varijaciji laboratorijskih pokazatelja. Ispitane kombinacije modificiranih parametara raspodjele prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Ispitane kombinacije modifikacije parametara raspodjele (μ, σ, ν, τ) modela za izradu percentilnih krivulja za različite raspodjele laboratorijskih pokazatelja (BCCGo, BCPEo, BCTo) (pb(TT) - parametar fleksibilan u odnosu na tjedan trudnoće, ~1 – parametar konstantan u odnosu na tjedan trudnoće, df=2 – stupanj slobode ograničava promjenu s tjednom trudnoće)

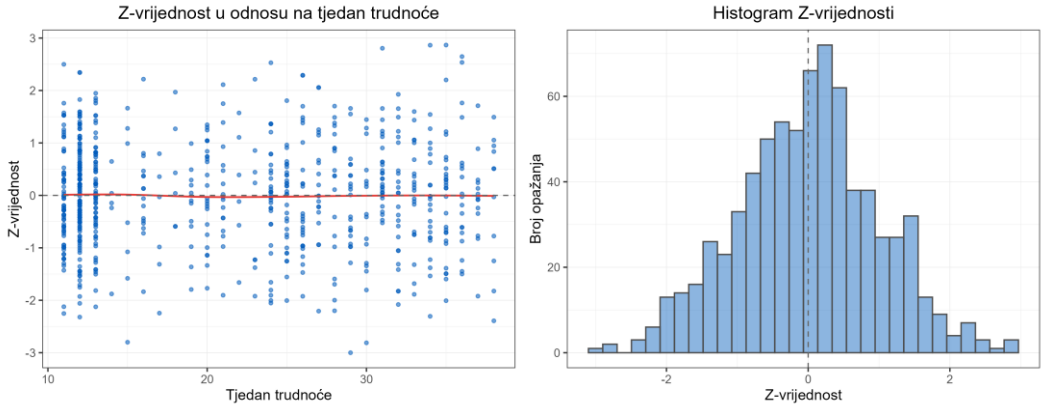
BCCGo raspodjela			
μ	**σ**	**ν**	
pb(TT)	pb(TT)	~1	
pb(TT)	~1	pb(TT)	
pb(TT)	~1	~1	
pb(TT)	pb(TT, df=2, inter=10)	pb(TT, df=1)	
pb(TT)	pb(TT, df=2, inter=10)	~1	
BCPEo, BCTo raspodjela			
μ	**σ**	**ν**	**τ**
pb(TT)	pb(TT)	pb(TT)	~1
pb(TT)	pb(TT)	~1	pb(TT)
pb(TT)	~1	pb(TT)	pb(TT)
pb(TT)	pb(TT)	~1	~1
pb(TT)	~1	~1	pb(TT)
pb(TT)	~1	pb(TT)	~1
pb(TT)	~1	~1	~1
pb(TT)	pb(TT, df=2, inter=10)	~1	~1
pb(TT)	pb(TT, df=2, inter=10)	pb(TT, df=1)	pb(TT)
pb(TT)	pb(TT, df=2, inter=10)	pb(TT, df=1)	~1

Svaka je inačica modela ponovno procijenjena obzirom na četiri kriterija: brojčani kriteriji (AIC), dijagnostički grafički prikazi (Q–Q dijagram kvantilnih reziduala i *Worm* dijagram) s naglaskom na stabilnost krivulja na rubovima raspona, empirijska pokrivenost procijenjenih percentilnih krivulja na 2,5., 50. i 97,5. percentili te izgled same krivulje. Prednost je imao model koji osigurava dobru prilagodbu podacima uz istovremeno zadržavanje stabilnosti modela i biološke opravdanosti percentilne krivulje. Slika 4. je primjer istovremenog prikaza percentilnih krivulja koje su dobivene na istom skupu podataka uz različite kombinacije modifikacija parametara raspodjele za GAMLSS model uz penalizirane splajnove. Na slici se može uočiti velika fleksibilnost GAMLSS modela i njegova prilagodba podacima te utjecaj modifikacije parametara raspodjele na stabilnost matematičko-statističkog modela.



Slika 4. Istovremeni prikaz percentilnih krivulja dobivenih na istom skupu podataka uz različite kombinacije modifikacija parametara raspodjele (μ, σ, ν, τ) GAMLSS modela. Na slici je prikazan primjer feritina uz BCPEo raspodjelu za transformaciju podataka. Osnovni model znači da su svi parametri raspodjele fleksibilno modelirani prema tjednu trudnoće, konst znači da je parametar raspodjele konstantan u odnosu na tjedan trudnoće, a df=2 označava stupanj slobode kojim je ograničena fleksibilnost prilagodbe parametra raspodjele tjednu trudnoće.

Svaki je konačni model dodatno još procijenjen i grafičkim prikazom raspodijele Z-vrijednosti laboratorijskog pokazatelja prema tjednu trudnoće i histogramom Z-vrijednosti. U dobro prilagođenom modelu Z-vrijednosti su centrirane oko nule, približno simetrično raspoređene i ne pokazuju ovisnost o dobi, a histogram Z-vrijednosti se približno slaže sa standardnom normalnom raspodjelom (slika 5.) [72].



Slika 5. Primjer grafičkih prikaza raspodjele Z-vrijednosti laboratorijskog pokazatelja.

3.4.1.6. Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za laboratorijske pokazatelje u trudnoći i određivanje 95% intervala pouzdanosti za percentilne granice

Prema konačno odabranom matematičko-statističkom modelu izrađene su kontinuirane referentne krivulje za sve laboratorijske pokazatelje u ovisnosti o tjednu trudnoće. Također je za svaku percentilnu granicu određen 95% interval pouzdanosti (95%CI) metodom ponovljene analize nasumično odabranih poduzoraka uz vraćanje između pojedinih uzorkovanja 1000 puta za svaki parametar na cijelom skupu podataka (engl. *bootstrapping*) koristeći isti odabrani model. Iz 1000 generiranih krivulja izračunati su 95%CI za donju i gornju percentilu po svakom tjednu trudnoće (engl. *pointwise bootstrapp*), a zatim su sve donje i gornje točke tih 95%CI spojene preko svih tjedana trudnoće bez dodatnog zaglađivanja.

Neki laboratorijski pokazatelji imaju mnogo izmjerenih vrijednosti vrlo bliskih nuli, a svega nekoliko mjerenja odgovara i točno nuli što je biološki očekivano. U takvim je slučajevima primijenjena ε-modifikacija GAMLSS modela, koja omogućuje stabilnije modeliranje ponašanja raspodjele u području blizu nule. ε-modifikacija podrazumijeva uvođenje vrlo male pozitivne konstante (ε) kojom se definiraju vrijednosti u neposrednoj blizini nule. Ovom modifikacijom se izbjegavaju nestabilnosti u matematičkoj procjeni parametara raspodjele. Na taj se način zadržava kontinuitet raspodjele, smanjuje utjecaj ekstremno malih vrijednosti te se poboljšava prilagodba modela. Nakon odabira modela sve se korigirane vrijednosti vraćaju na originalne vrijednosti [68].

Ova je modifikacija primijenjena samo za laboratorijske pokazatelje kojima donja granica referentnog raspona nije klinički značajna, a u svrhu moguće primjene odabranog matematičko-statističkog modela za gornju granicu referentnog raspona.

3.4.2. Usporedba kontinuiranih referentnih krivulja s diskretnim referentnim rasponima

Procjena rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja učinjena je temeljem generiranih kontinuiranih referentnih krivulja te temeljem diskretnih referentnih raspona za žene koje nisu trudne, a koji se najčešće izvještavaju na laboratorijskom nalazu trudnica. Diskretni referentni rasponi za žene koje nisu trudne harmonizirani su za cijelu Republiku Hrvatsku, a preporučeni su od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara (tablica 5.) [91]. Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi procijenjeni su prema preporučenim vrijednostima za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti, a koje je također prihvatila i Hrvatska komora medicinskih biokemičara [91,92].

Svaki je rezultat mjerenja razvrstan u jednu od četiri moguće kategorije: rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i unutar diskretnog referentnog raspona, rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i izvan diskretnog referentnog raspona, rezultat mjerenja izvan kontinuiranog a unutar diskretnog referentnog raspona te rezultat mjerenja unutar kontinuiranog a izvan diskretnog referentnog raspona. Svaki rezultat čija se procjena razlikuje ovisno o upotrijebljenom referentnom rasponu smatra se neodgovarajuće procijenjenim rezultatom, bez obzira radi li se o rezultatu izvan diskretnog, a unutar kontinuiranog referentnog raspona ili obratno.

Broj rezultata iz te dvije kategorije izražen je kao postotak od ukupnog broja mjerenja za određeni laboratorijski pokazatelj te taj postotak predstavlja udio pogrešno protumačenih rezultata. Nadalje, kako bi se utvrdio smjer pogrešno procijenjenog rezultata mjerenja, svaki je rezultat razvrstan u četiri kategorije pri čemu se kontinuirana referentna krivulja smatra referencom za ispravnu procjenu rezultata mjerenja. Kategorije su: lažno povišen rezultat (rezultat unutar kontinuiranog referentnog raspona i iznad gornje granice diskretnog referentnog raspona), lažno snižen rezultat (rezultat unutar kontinuiranog referentnog raspona i ispod donje granice diskretnog referentnog raspona), lažno normalan rezultat za donju granicu kontinuiranog referentnog raspona (rezultat ispod donje granice kontinuiranog referentnog raspona i unutar diskretnog referentnog raspona), lažno normalan rezultat za gornju granicu kontinuiranog referentnog raspona (rezultat iznad gornje granice kontinuiranog referentnog raspona i unutar diskretnog referentnog raspona). Obzirom se prema definiciji referentnog raspona 5% rezultata mjerenja (2,5% sa svake strane referentnog raspona) zdrave populacije nalazi izvan definiranog referentnog raspona, upravo je taj postotak uzet kao kriterij za postotak slaganja procjene rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja između diskretnih i kontinuiranih referentnih raspona.

Tablica 5. Diskretni referentni rasponi za žene koje nisu trudne prema Hrvatskoj komori medicinskih biokemičara koji su usklađeni za sve laboratorije u Hrvatskoj [91]. Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi procijenjeni su prema preporučenim vrijednostima za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti [92].

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Referentni rasponi za žene koje nisu trudne**
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	3,86 - 5,08
Hemoglobin (g/L)	119 - 157
Hematokrit (L/L)	0,356 - 0,470
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	83,0 - 97,2
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	27,4 - 33,9
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	320 - 345
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	9,0 - 15,0
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	6,8 - 10,4
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	158 - 424
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	3,4 - 9,7
Neutrofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)	2,06 - 6,49
Limfociti ($\times 10^{9}$/L)	1,19 - 3,35
Monociti ($\times 10^{9}$/L)	0,12 - 0,84
Eozinofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)	0 - 0,43
Bazofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)	0 - 0,06
Sedimentacija eritrocita	4 - 24
Ureja (mmol/L)	2,8 - 8,3
Kreatinin (µmol/L)	49 – 90
Mokraćna kiselina (µmol/L)	134 - 337
Albumin (g/L)	40,6 - 51,4
Ukupni proteini (g/L)	66 - 81
C-reaktivni protein (mg/L)	< 5,0
Feritin (µg/L)	10 - 120
Ukupni kolesterol (mmol/L)	< 5,0
Trigliceridi (mmol/L)	< 1,7
HDL kolesterol (mmol/L)	> 1,2
LDL kolesterol (mmol/L)	< 3,0
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	< 241
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	< 153
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	8 - 30
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	10 - 36
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	54 - 119
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	9 - 35
Alfa amilaza (AMY) (U/L)	23 - 91

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Referentni rasponi za žene koje nisu trudne
Ukupni bilirubin (μmol/L)	3 - 20
Željezo (μmol/L)	8 - 30
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (μmol/L)	26 - 59
Natrij (mmol/L)	137 - 146
Kalij (mmol/L)	3,9 - 5,1
Kloridi (mmol/L)	97 - 108
Kalcij (mmol/L)	2,14 - 2,53
Magnezij (mmol/L)	0,65 - 1,05
Anorganski fosfati (mmol/L)	0,79 - 1,42

3.5. Izrada mrežne aplikacije za procjenu laboratorijskog nalaza

Prilikom izrade mrežne računalne aplikacije definirane su sljedeće funkcionalnosti:

- Naslov: Kontinuirane referentne krivulje za biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje od 11. do 38. tjedna trudnoće.
- Upis podatka tjedna trudnoće uz napomenu „Unesite točan tjedan (11–38). Aplikacija ne radi aproksimacije (ako za tjedan nema podataka, neće izračunati niti nacrtati).“
- Mogućnost dodavanja novog polja za upis ovisno o broju laboratorijskih pokazatelja koji se želi procijeniti.
- Prilikom upisa laboratorijskog pokazatelja postoji padajući izbornik sa svim pokazateljima koji su uključeni u ovo istraživanje uz naprijed definiranu i nepromjenjivu mjernu jedinicu i broj decimalnih mjesta za rezultat, a prema Harmonizaciji laboratorijskih pokazatelja u Republici Hrvatskoj definiranoj od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara [91].
- Ograničena mogućnost dvostrukog izbora istovjetnog laboratorijskog pokazatelja.
- Omogućeno uklanjanje polja s upisanim laboratorijskim pokazateljem.
- Onemogućeni prikaz na krivuljama ukoliko vrijednost laboratorijskog pokazatelja nije upisana.
- Omogućen upis rezultata koristeći točku ili zarez kao decimalni separator.
- Nakon unosa svih željenih vrijednosti laboratorijskih pokazatelja, odabirom ikone „Prikaži na krivuljama“ prikazati sve upisane vrijednosti laboratorijskih pokazatelja na odgovarajućim krivuljama generiranim prema podacima dobivenim ovim istraživanjem.
- Krivulje prikazati na način da se 2,5. i 97,5. percentilna krivulja prikazuju punim linijama, a medijan isprekidanom linijom te područje između gornje i donje percentilne krivulje mora biti osjenčano.

- Točku na krivulji prikazati koordinatama koje su definirane upisanim tjednom trudnoće na x-osi te vrijednošću laboratorijskog pokazatelja na y-osi.
- Prilikom prikaza na krivuljama potrebno je u naslovu krivulje naznačiti točan puni naziv laboratorijskog pokazatelja, upisanu vrijednost izraženu na odgovarajući definirani broj decimalnih mjesta uz prikaz mjerne jedinice.
- Potrebno je napisati kratku procjenu upisane vrijednosti laboratorijskog pokazatelja ovisno o upisanom tjednu trudnoće i to na sljedeći način:
    - U intervalu – vrijednost laboratorijskog pokazatelja nalazi se između 2,5. i 97,5. percentile vrijednosti pokazatelja prema odgovarajućem tjednu trudnoće, odnosno ispod 97,5. percentile za pokazatelje koji nemaju klinički značajnu 2,5. percentilnu granicu.
    - Povišeno - vrijednost laboratorijskog pokazatelja nalazi se iznad 97,5. percentile vrijednosti pokazatelja prema odgovarajućem tjednu trudnoće.
    - Sniženo - vrijednost laboratorijskog pokazatelja nalazi se ispod 2,5. percentile vrijednosti pokazatelja prema odgovarajućem tjednu trudnoće.
    - Povišeno, izvan područja prikaza - vrijednost laboratorijskog pokazatelja nalazi se iznad 97,5. percentile vrijednosti pokazatelja te izvan područja prikaza y-osi krivulje prema odgovarajućem tjednu trudnoće.
    - Sniženo, izvan područja prikaza - vrijednost laboratorijskog pokazatelja nalazi se ispod 2,5. percentile vrijednosti pokazatelja te izvan područja prikaza y-osi krivulje prema odgovarajućem tjednu trudnoće.
- Na krivuljama moraju biti jasno označeni nazivi x i y osi kao i oznake vrijednosti na osima u odgovarajućem formatu obzirom na broj decimalnih mjesta laboratorijskog pokazatelja.
- Prilikom unosa i prikaza vrijednosti laboratorijskih pokazatelja u aplikaciji mora biti jasno naznačena sljedeća napomena „Prikaz je informativan i ne zamjenjuje liječnički savjet i odluku. Uvijek se konzultirajte s liječnikom za interpretaciju nalaza i daljnje korake u trudnoći.“

Mrežna aplikacija je izrađena pomoću aplikacije Visual Studio Code (v1.109, Microsoft, Redmond, SAD) koristeći programske jezike HTML (World Wide Web Consortium, Cambridge, SAD), CSS (World Wide Web Consortium, Cambridge, SAD) i JavaScript (Ecma International, Ženeva, Švicarska).

3.6. Etički aspekti istraživanja

Sa svakom je ispitanicom proveden razgovor tijekom kojeg su objašnjeni svi aspekti istraživanja, a ispitanici je dano na slobodnu odluku uključivanje u istraživanje uz mogućnost postavljanja pitanja i dodatnih pojašnjenja. Nakon razgovora te po usmenom pristanku, svaka je ispitanica potpisala informirani pristanak. Istraživanje je provedeno u skladu s važećim etičkim standardima te načelima Helsinške deklaracije, uz poštivanje prava, sigurnosti i privatnosti sudionica.

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka (broj etičkog odobrenja: Klasa: 003-05/22-1/82; Ur.br: 2170-29-02/1-22-2).

4. REZULTATI

4.1. Čišćenje i opis podataka za analizu

Od rujna 2022. godine do prosinca 2025. godine u istraživanje je uključeno ukupno 571 trudnica od 11. do 38. tjedna trudnoće s ukupno 784 uzorkovanja obzirom je svaka trudnica mogla sudjelovati više puta. Broj uzorkovanja po trudnici prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. Broj uzorkovanja i trudnica u istraživanju.

Broj uzorkovanja po trudnici	Broj trudnica uključenih u istraživanje	Broj trudnica nakon isključivanja
1	447	427
2	71	64
3	32	34
4	12	9
5	4	3
6	4	4
7	1	1

Od ukupnog broja uzorkovanja (trudnica) isključeno je sljedeće:

- 6 uzorkovanja (2 trudnice) zbog uzimanja uzorka prije 11 tjedna trudnoće
- 3 uzorkovanja (2 trudnice) zbog razvoja HELLP sindroma u trudnoći
- 5 uzorkovanja (3 trudnice) zbog razvoja preeklampsije u trudnoći
- 7 uzorkovanja (6 trudnica) zbog prekida trudnoće
- 2 uzorkovanja (2 trudnice) zbog prijevremenog poroda
- 4 uzorkovanja (3 trudnice) zbog medicinski potpomognute oplodnje
- 3 uzorkovanja (1 trudnica) zbog dijagnoze mišićne distrofije tip 2 ustanovljene tijekom istraživanja
- 1 uzorkovanje (1 trudnica) zbog hipertireoze
- 9 uzorkovanja (5 trudnica) zbog hipotireoze
- 3 uzorkovanja (2 trudnice) zbog komplikacija u trudnoći
- 1 uzorkovanje (1 trudnica) zbog dijagnoze neuroblastoma fetusa
- 1 uzorkovanje (1 trudnica) zbog shizoafektivnog poremećaja i posljedične hospitalizacije

Nakon isključivanja u konačnu analizu uzeto je ukupno 739 uzorkovanja kod 542 trudnice. Broj uzorkovanja po tjednu trudnoće prikazan je u tablici 7.

Tablica 7. Broj uzorkovanja po tjednu trudnoće.

Tjedan trudnoće	**Broj uzorkovanja**	**% od ukupnog broja uzorkovanja**
11	72	9,7
12	148	20,0
13	72	9,7
14	5	0,7
15	7	0,9
16	16	2,2
17	7	0,9
18	6	0,8
19	12	1,6
20	25	3,4
21	17	2,3
22	6	0,8
23	8	1,1
24	33	4,5
25	32	4,3
26	27	3,7
27	19	2,6
28	19	2,6
29	22	3,0
30	16	2,2
31	29	3,9
32	24	3,2
33	21	2,8
34	24	3,2
35	28	3,8
36	19	2,6
37	14	1,9
38	11	1,5

Medijan (minimum-maksimum) dobi ispitanica istraživanja je 31 (18-44) godina. Medijan (interkvartilni raspon) indeksa tjelesne mase (BMI) svih trudnica bio je 25,2 (22,9-28,0) kg/m^2, sistoličkog krvnog tlaka 110 (105-120) mmHg, a dijastoličkog krvnog tlaka 70 (60-75) mmHg.

Niti jedna trudnica nije imala dijagnozu manifestnog dijabetes mellitusa. Od ukupnog broja trudnica uzetih u konačnu analizu (542), njih 72 (13%) je dobilo dijagnozu gestacijskog dijabetesa nakon uključivanja u istraživanje, a ukupno imaju 99 uzorkovanja u istraživanju. U svega 11 uzorkovanja je glukoza natašte izmjerena ≥5,1 mmol/L. Obzirom na epidemiološke podatke o prevalenciji gestacijskog dijabetes mellitusa od oko 30% u zemljama istočne Europe, gestacijski dijabetes nije uzet kao kriterij isključivanja [93]. Obzirom su iz konačne obrade isključene sve trudnice koje su razvile komplikacije u trudnoći i/ili na porodu možemo zaključiti kako postojanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa nije utjecalo na zdravlje trudnice kao niti na tijek i ishod trudnoće. Nadalje, ovim istraživanjem nije obuhvaćena izrada kontinuiranih referentnih krivulja za glukozu budući postoje definirani klinički kriteriji za procjenu koncentracije glukoze u trudnoći [93].

Očekivani indeks tjelesne mase (BMI) u trudnoći temelji se na podatku o BMI prije trudnoće. Obzirom podatak o BMI prije trudnoće trudnica uključenih u istraživanje nije bio poznat, BMI nije bio kriterij isključenja. Iako je poznato da majčin BMI može utjecati na određene laboratorijske pokazatelje, stupanj u kojem BMI prije trudnoće ili porast mase u trudnoći neovisno utječu na vrijednosti laboratorijskih pokazatelja specifičnih za trudnoću nije poznat [94,95]. Sve trudnice u ovom istraživanju koje su razvile komplikacije u trudnoći i/ili na porodu isključene su iz obrade podataka stoga BMI trudnica u istraživanju nije utjecao na tijek trudnoće i porod. Broj trudnica i uzorkovanja krvi prema podatku BMI prikupljenom na dan uzorkovanja prikazan je u tablici 8.

Tablica 8. Broj trudnica i uzorkovanja krvi prema podatku indeksa tjelesne mase (BMI) prikupljenom na dan uzorkovanja.

Indeks tjelesne mase (BMI) kg/m^2	**Broj trudnica (%)**	**Broj uzorkovanja (%)**
<18,5	7 (1,3)	8 (1,1)
18,5–24,9	240 (44,3)	310 (41,9)
25,0–29,9	154 (28,4)	239 (32,3)
≥30,0	58 (10,7)	95 (12,9)
Nema podataka	83 (15,3)	87 (11,8)

Od ukupnog broja uzorkovanja (N=739) u 570 (77%) uzorkovanja ispitanice su konzumirale dodatke prehrani (folnu kiselinu, druge vitamine, magnezij, željezo, omega nezasićene masne

kiseline i dr.). Budući post nije bio uvjet za sudjelovanje u istraživanju, 409 (55%) uzoraka krvi nije prikupljeno natašte. Rezultati utjecaja dodataka prehrani i hrane na laboratorijske rezultate prikazani su u Tablici 9.

Od 542 ispitanice, 341 (63%) su rodile vaginalno, 112 (21%) ispitanica je rodilo carskim rezom, a za 89 (26%) ispitanica nema podataka o porodu jer su rodile u drugoj ustanovi ili još nisu rodile do završetka prikupljanja podataka. Sve žene s dostupnim podacima o porodu rodile su zdravo dijete.

Tablica 9. Utjecaj dodataka prehrani i statusa posta na rezultate laboratorijskih pokazatelja. Razlika između navedenih skupina testirana je Mann-Whitneyjevim testom, a rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. P<0,05 smatra se statistički značajnim, a statistički značajne razlike prikazane su podebljano. Klinički značajna razlika procijenjena je usporedbom postotne razlike vrijednosti laboratorijskog pokazatelja s izračunatom vrijednošću klinički značajne promjene (engl. *Reference change value, RCV*). Podebljane vrijednosti predstavljaju klinički značajnu promijenjenu.

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Suplementi (N=570)**	**Bez suplemenata (N=169)**	**P-vrijednost**	**Razlika između pokazatelja obzirom na suplemente (%)**	**Natašte (N=330)**	**Ne natašte (N=409)**	**P-vrijednost**	**Razlika između pokazatelja obzirom na natašte (%)**	**RCV**
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	4,08 (3,82–4,34)	4,11 (3,92–4,35)	0,099	-0,85	4,04 (3,76–4,28)	4,12 (3,91–4,37)	**<0,001**	-1,94	8,29
Hemoglobin (g/L)	120 (114-127)	121 (114-127)	0,533	-0,83	119 (112-126)	123 (115-128)	**<0,001**	-3,25	7,77
Hematokrit (L/L)	0,366 (0,347–0,386)	0,369 (0,348–0,389)	0,304	-0,81	0,362 (0,344–0,383)	0,372 (0,351–0,389)	**<0,001**	-2,69	8,62
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	90,3 (87,9-92,8)	89,6 (87,1- 91,9)	**0,031**	0,78	90,2 (87,9-92,6)	90,1 (87,7-92,6)	0,667	0,06	3,55
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	29,8 (28,8-30,7)	29,5 (28,2-30,5)	**0,045**	1,02	29,8 (28,7-30,7)	29,7 (28,7-30,6)	0,618	0,34	3,16
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	328 (324-333)	328 (322-333)	0,210	0,00	329 (323-333)	328 (324-333)	0,969	0,30	4,33
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	13,2 (12,8- 13,8)	13,2 (12,8- 13,8)	0,923	0,00	13,2 (12,7-13,7)	13,3 (12,9-13,8)	**0,032**	-0,75	5,15
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	9,0 (8,2-9,8)	8,8 (8,2-9,5)	0,091	2,27	9,0 (8,3-9,8)	8,9 (8,2-9,7)	0,377	1,12	7,39
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	225 (194-258)	230 (204-261)	**0,042**	-1,96	220 (189-256)	228 (202-261)	**0,010**	-3,51	21,77

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Suplementi (N=570)	Bez suplemenata (N=169)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na suplemente (%)	Natašte (N=330)	Ne natašte (N=409)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na natašte (%)	RCV
Leukociti ($\times 10^9$/L)	9,3 (7,7-10,7)	9,4 (7,7-10,9)	0,542	-1,60	9,1 (7,6-10,6)	9,4 (7,8-10,9)	**0,024**	-3,19	31,17
Neutrofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	6,74 (5,45-7,97)	6,63 (5,38-8,08)	0,878	1,58	6,52 (5,20-7,73)	6,91 (5,59-8,26)	**<0,001**	-5,72	35,36
Limfociti ($\times 10^9$/L)	1,68 (1,43-1,98)	1,76 (1,52-2,04)	0,053	-4,55	1,75 (1,50-2,05)	1,64 (1,39-1,92)	**<0,001**	6,71	30,35
Monociti ($\times 10^9$/L)	0,59 (0,48-0,71)	0,58 (0,49-0,73)	0,740	1,72	0,58 (0,49-0,70)	0,59 (0,48-0,74)	0,868	-1,69	42,17
Eozinofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	0,10 (0,06- 0,15)	0,09 (0,06-0,15)	0,618	5,56	0,11 (0,06-0,15)	0,09 (0,05-0,14)	**0,006**	22,22	39,87
Bazofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,05)	0,747	0,00	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,05)	0,665	0,00	49,47
Sedimentacija eritrocita	20 (13-30)	20 (14-29)	0,989	0,00	20 (13-30)	20 (13-28)	0,509	0,00	95,49
Ureja (mmol/L)	2,9 (2,5-3,4)	2,9 (2,4-3,4)	0,354	0,00	2,8 (2,4-3,4)	2,9 (2,5-3,5)	**0,010**	-3,45	36,89
Kreatinin (µmol/L)	49 (44-54)	49 (43-55)	0,686	0,00	50 (44-54)	49 (44-54)	0,238	2,04	16,11
Mokraćna kiselina (µmol/L)	201 (171-231)	196 (163-229)	0,186	2,30	208 (178-240)	191 (163-218)	**<0,001**	8,90	23,63
Albumin (g/L)	38,4 (36,2-41,6)	40,4 (37,7-42,5)	**<0,001**	-4,95	37,6 (35,6-40,7)	40,0 (37,1-42,2)	**<0,001**	-6,00	8,38
Ukupni proteini (g/L)	67 (64-69)	67 (65-69)	0,063	0,00	66 (64-68)	67 (65-69)	**<0,001**	-1,49	8,19
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	2,9 (1,7-5,2)	3,3 (1,8-6,1)	0,144	-12,12	3,0 (1,7-5,7)	3,0 (1,6-5,1)	0,608	0,00	81,17

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Suplementi (N=570)	Bez suplemenata (N=169)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na suplemente (%)	Natašte (N=330)	Ne natašte (N=409)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na natašte (%)	RCV
Feritin (µg/L)	20 (13-34)	23 (13-43)	0,233	-13,04	17 (12-28)	24 (15- 42)	**<0,001**	-29,17	36,74
Ukupni kolesterol (mmol/L)	6,1 (4,9-7,3)	5,2 (4,3-6,7)	**<0,001**	**17,31**	6,5 (5,2-7,4)	5,6 (4,5-6,7)	**<0,001**	16,07	16,16
Trigliceridi (mmol/L)	1,7 (1,2-2,4)	1,5 (1,1-2,0)	**<0,001**	13,33	1,7 (1,2-2,3)	1,6 (1,1-2,3)	0,118	6,25	55,22
HDL kolesterol (mmol/L)	2,0 (1,8-2,3)	1,9 (1,7-2,2)	**<0,001**	5,26	2,1 (1,8-2,3)	2,0 (1,7-2,2)	**0,010**	5,00	17,73
LDL kolesterol (mmol/L)*	3,2 (2,4-4,1)	2,6 (2,1-3,8)	**<0,001**	23,08	3,6 (2,7-4,3)	2,8 (2,1-3,8)	**<0,001**	**28,57**	24,69
Laktat dehidrogenaza (LD) (U/L)	148 (133-162)	143 (130-159)	0,075	3,50	147 (133- 162)	147 (133-162)	0,606	0,00	13,83
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	51 (39-69)	52 (41-69)	0,722	-1,92	49 (38-66)	53 (41-70)	0,100	-6,67	39,22
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	17 (14-20)	15 (13-19)	**0,015**	13,33	17 (14-20)	16 (14-20)	0,113	6,25	24,38
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	13 (10-18)	12 (9-17)	**0,022**	8,33	13 (10-18)	13 (10-18)	0,744	0,00	35,61
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	59 (46-83)	58 (47-77)	0,844	1,72	62 (50-86)	56 (45-80)	**0,002**	9,82	19,76
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	9 (7-11)	9 (8-12)	**0,035**	0,00	9 (7-11)	9 (8-12)	**0,014**	0,00	23,35
Alfa amilaza (AMY) (U/L)	66 (53-81)	63 (49-77)	**0,047**	4,76	66 (53-80)	64 (51-81)	0,445	3,13	19,09
Ukupni bilirubin (µmol/L)	6 (4-7)	5 (4-7)	**0,047**	20,00	6 (5-8)	5 (4-7)	**0,002**	20,00	56,29

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Suplementi (N=570)	Bez suplemenata (N=169)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na suplemente (%)	Natašte (N=330)	Ne natašte (N=409)	P-vrijednost	Razlika između pokazatelja obzirom na natašte (%)	RCV
Željezo (µmol/L)	16 (12-21)	17 (11-22)	0,506	-5,88	15 (10-21)	17 (13-22)	**<0,001**	-11,76	70,25
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L)†	57 (43-72)	52 (37-68)	**0,005**	9,62	62 (46-77)	52 (38-67)	**<0,001**	**19,42**	13,64
Natrij (mmol/L)	136 (135-137)	136 (134-137)	0,051	0,00	136 (135-137)	136 (135-137)	0,172	0,00	3,47
Kalij (mmol/L)	4,2 (4,0-4,4)	4,2 (4,0-4,3)	0,452	0,00	4,2 (4,0-4,3)	4,2 (4,0-4,4)	0,550	0,00	11,44
Kloridi (mmol/L)	103 (101-105)	102 (100-104)	**0,002**	0,98	103 (101-105)	102 (100-104)	**<0,001**	0,98	4,22
Kalcij (mmol/L)	2,25 (2,19-2,31)	2,26 (2,21-2,32)	0,064	-0,44	2,22 (2,17-2,28)	2,28 (2,23-2,33)	**<0,001**	-2,63	6,58
Magnezij (mmol/L)	0,75 (0,71-0,78)	0,75 (0,72-0,78)	0,868	0,00	0,75 (0,71-0,78)	0,75 (0,71-0,78)	0,786	0,00	9,07
Anorganski fosfati (mmol/L)	1,14 (1,04-1,23)	1,14 (1,04-1,23)	0,756	-0,44	1,14 (1,05-1,23)	1,13 (1,02-1,24)	0,185	0,88	22,12

* Laboratorijski KVa za LDL kolesterol izračunat je kao korijen zbroja kvadrata KVa ukupnog kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola budući rezultati ovih analitičkih metoda ulaze u izračun LDL kolesterola. Specifikacija kvalitete preuzeta je za mjereni LDL kolesterol.
† U izračun klinički značajne promjene za UIBC uzet je KV_I (intraindividualna biološka varijacija) za transferin.

4.2. Kontinuirane referentne krivulje za laboratorijske pokazatelje

Kontinuirane referentne krivulje za razdoblje od 11. do 38. tjedna trudnoće izrađene su za ukupno 43 laboratorijska pokazatelja. Referentne krivulje dobivene su primjenom matematičko-statističkog GAMLSS modela.

Za svaki je laboratorijski pokazatelj prikazan model korišten u izradi referentne krivulje (tablica 10.). Referentna krivulja za svaki laboratorijski pokazatelj prikazana je uz odgovarajuće dijagnostičke dijagrame raspodjele kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti koji omogućuju procjenu prilagođenosti i provjeru pretpostavki modela.

Jedan od kriterija izbora modela bio i postotak mjerenja ispod 2,5., 50. i 97,5. percentile, čime se omogućuje procjena kvalitete i kliničke primjenjivosti dobivenih referentnih krivulja. Postoci ispod percentila za sve laboratorijske pokazatelje prikazani su u tablici 11.

Tablica 10. Statistički parametri GAMLSS modela za dobivanje kontinuirane referentne krivulje za pojedini laboratorijski pokazatelj.

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Veličina uzorka**	**GAMLSS model**
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	735	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,998, σ = 2,720, ν = 1,000, ukupno = 8,718
Hemoglobin (g/L)	734	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,242, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 12,242
Hematokrit (L/L)	735	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,633, σ = 1,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 7,633
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	733	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,767, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 11,767
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	732	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,079, σ = 4,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 10,079
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	732	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,744, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 10,744
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	718	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 5,377, σ = 4,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 11,377

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Veličina uzorka	GAMLSS model
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	738	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,818, σ = 1,000, ν = 1,000, ukupno = 4,818
Trombociti (×10^9/L)	732	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,408, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 9,408
Leukociti (×10^9/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,028, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 10,028
Neutrofilni granulociti (×10^9/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,020, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 7,020
Limfociti (×10^9/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,021, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 9,021
Monociti (×10^9/L)	733	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,844, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 8,844
Eozinofilni granulociti (×10^9/L)	723	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,003, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 10,003
Bazofilni granulociti (×10^9/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,006, σ = 4,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 8,006
Sedimentacija eritrocita	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,005, σ = 1,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 5,005
Ureja (mmol/L)	738	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,844, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 8,844
Kreatinin (μmol/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,595, σ = 2,003, ν = 1,000, ukupno = 7,598
Mokraćna kiselina (μmol/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~pb(TT), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 5,985, σ = 1,000, ν = 2,000, ukupno = 8,985
Albumin (g/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,643, σ = 1,000, ν = 1,000, ukupno = 6,643

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Veličina uzorka	GAMLSS model
Ukupni proteini (g/L)	738	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,442, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 7,442
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)	717	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,002, σ = 4,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 8,002
Feritin (μg/L)	720	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,949, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 12,949
Ukupni kolesterol (mmol/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 5,108, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 10,108
Trigliceridi (mmol/L)	735	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, tau.formula = ~pb(TT), family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,012, σ = 1,000, ν = 1,000, τ = 2,000, ukupno = 6,012
HDL kolesterol (mmol/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,305, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 9,305
LDL kolesterol (mmol/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,896, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 12,896
Laktat dehidrogenaza (LD) (U/L)	734	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,363, σ = 1,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 8,363
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	714	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,751, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 8,751
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	725	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,934, σ = 3,654, ν = 1,000, ukupno = 7,588
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	717	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,822, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 10,822
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	727	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 5,491, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 10,491
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	720	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,393, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 11,393

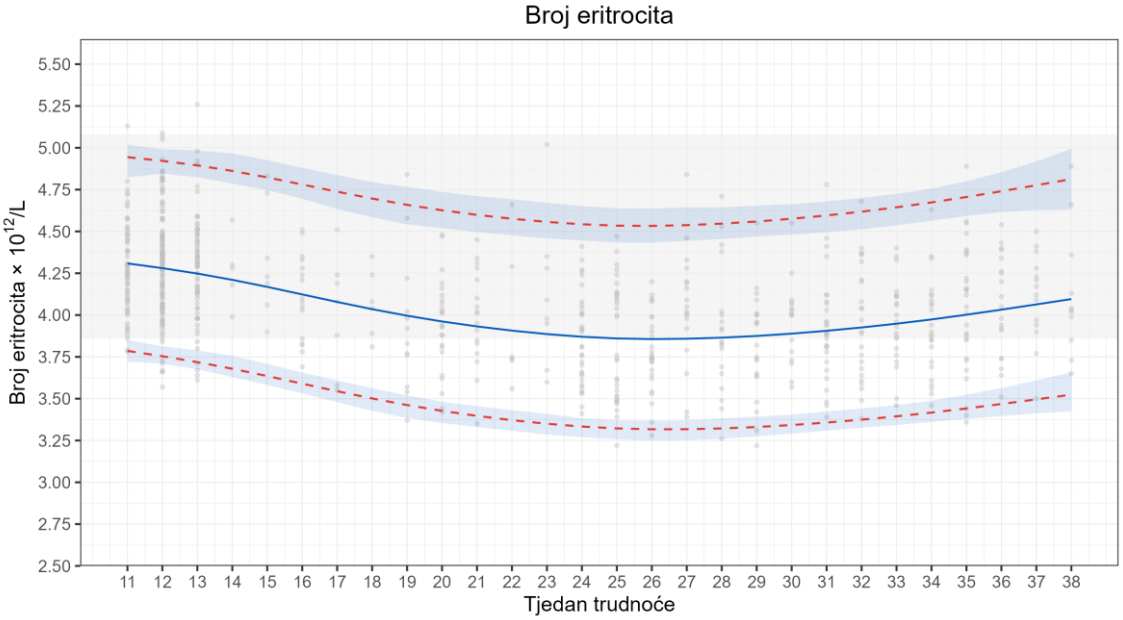
Pokazatelj (mjerna jedinica)	Veličina uzorka	GAMLSS model
Alfa amilaza (U/L)	733	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,015, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 7,015
Ukupni bilirubin (μmol/L)	727	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,008, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 7,008
Željezo (μmol/L)	733	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,466, σ = 4,000, ν = 3,000, ukupno = 11,466
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (μmol/L)	733	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~pb(TT), family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,626, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 2,000, ukupno = 13,626
Natrij (mmol/L)	735	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 3,723, σ = 4,000, ν = 1,000, τ = 1,000, ukupno = 9,723
Kalij (mmol/L)	735	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,251, σ = 1,000, ν = 1,000, ukupno = 4,251
Kloridi (mmol/L)	738	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~pb(TT), family = BCPEo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 5,327, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 2,000, ukupno = 13,327
Kalcij (mmol/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~pb(TT, df = 1), tau.formula = ~1, family = BCTo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 4,927, σ = 4,000, ν = 3,000, τ = 1,000, ukupno = 12,927
Magnezij (mmol/L)	736	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~pb(TT, df = 2, inter = 10), nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,282, σ = 4,000, ν = 1,000, ukupno = 7,282
Anorganski fosfati (mmol/L)	737	gamlss(formula = Analit ~ pb(TT), sigma.formula = ~1, nu.formula = ~1, family = BCCGo, data = dat, method = RS(100), control = gamlss.control(n.cyc = 100)) efektivni df: μ = 2,173, σ = 1,000, ν = 1,000, ukupno = 4,173

Tablica 11. Postotak rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja ispod 2,5., 50. i 97,5. percentile temeljem odabranog GAMLSS modela kontinuirane referentne krivulje.

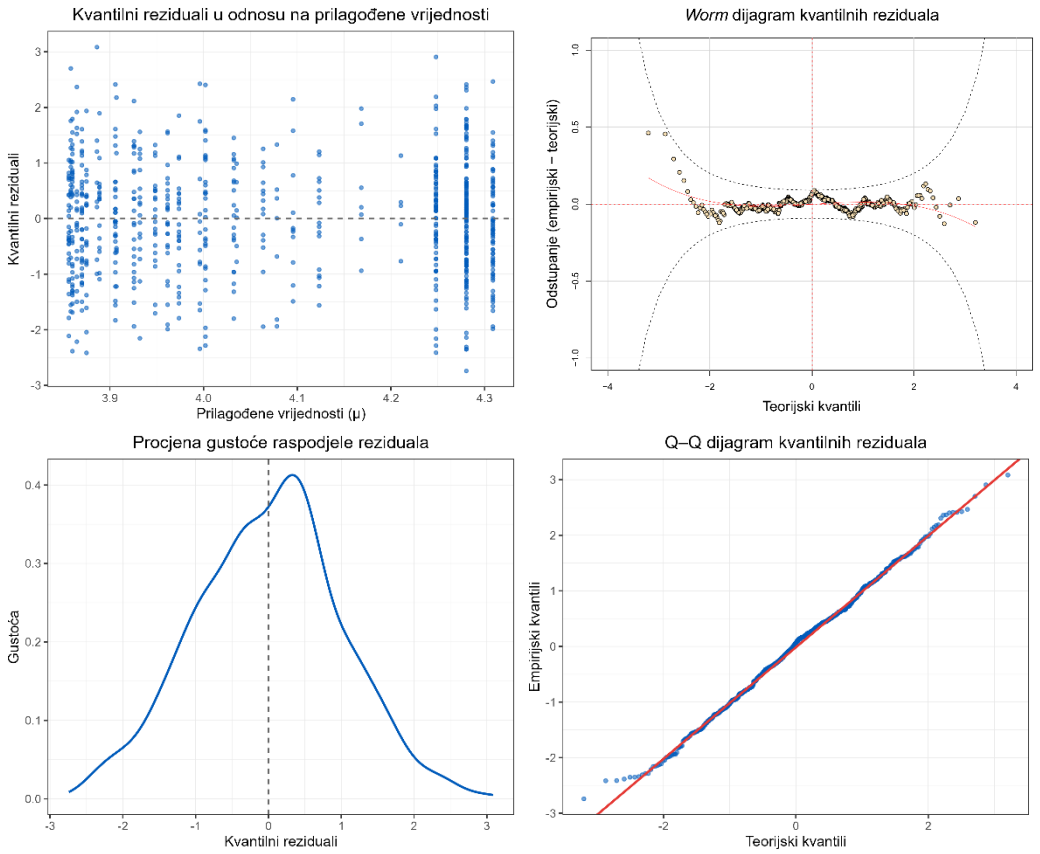
Pokazatelj (mjerna jedinica)	**% ispod 2,5. percentile**	**% ispod 50. percentile**	**% ispod 97,5. percentile**
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	2,99	48,30	97,41
Hemoglobin (g/L)	2,59	47,41	97,96
Hematokrit (L/L)	2,45	48,57	97,55
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	3,00	50,61	96,73
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	3,28	50,14	97,54
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	2,60	49,59	97,40
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	2,09	48,61	96,66
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	2,71	49,59	97,29
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	2,87	50,96	97,13
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	2,45	48,91	97,83
Neutrofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)	1,90	50,68	97,69
Limfociti ($\times 10^{9}$/L)	2,85	48,85	97,01
Monociti ($\times 10^{9}$/L)	2,73	51,98	97,14
Eozinofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)		50,90	97,10
Bazofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)		54,62	97,55
Sedimentacija eritrocita	2,31	50,82	97,28
Ureja (mmol/L)	2,71	50,95	96,88
Kreatinin (µmol/L)	2,99	48,98	97,01
Mokraćna kiselina (µmol/L)	2,72	49,18	97,42
Albumin (g/L)	2,58	49,12	97,56
Ukupni proteini (g/L)	2,44	51,22	97,29
C-reaktivni protein (CRP) (mg/L)		49,65	97,07
Feritin (µg/L)	3,61	50,14	97,64
Ukupni kolesterol (mmol/L)	2,31	50,20	97,29
Trigliceridi (mmol/L)	2,86	49,80	97,14
HDL kolesterol (mmol/L)	2,85	50,75	97,01
LDL kolesterol (mmol/L)	2,72	51,09	97,83
Laktat dehidrogenaza (LD) (U/L)	2,32	52,18	97,28
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	2,94	50,98	97,76
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	3,03	50,90	97,38
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	2,37	51,60	97,35
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	2,34	50,34	96,84
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	3,47	49,17	96,39
Alfa amilaza (AMY) (U/L)	2,59	49,66	97,14
Ukupni bilirubin (µmol/L)	2,34	51,44	96,42
Željezo (µmol/L)	2,59	47,75	97,27
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L)	1,77	50,75	97,68
Natrij (mmol/L)	2,45	52,93	97,28
Kalij (K) (mmol/L)	1,90	46,53	96,87
Kloridi (mmol/L)	2,17	47,29	96,88
Kalcij (mmol/L)	2,58	50,34	96,88
Magnezij (mmol/L)	2,85	50,54	97,96
Anorganski fosfati (mmol/L)	2,44	50,20	97,42

4.2.1. Eritrociti

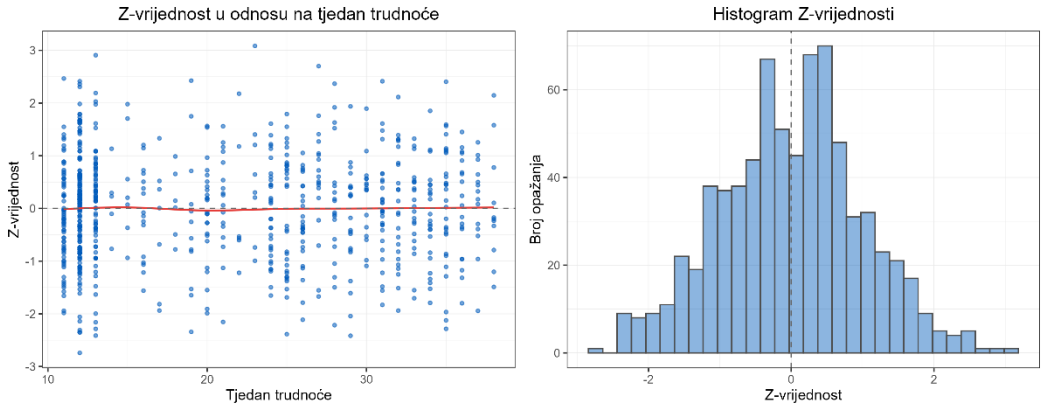
Broj eritrocita prema tjednu trudnoće modeliran je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=735) (tablica 10). Medijan koncentracije hemoglobina pokazuje glatku, blago U-oblikovanu promjenu s obzirom na tjedan trudnoće, dok rasipanje pokazuje umjerenu promjenu, a oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja broja eritrocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 6. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u repovima raspodjele, što je u skladu s uočenim odstupanjima u ekstremnim kvantilima Q-Q dijagrama, ali bez utjecaja na ukupnu stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 7. i 8.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 12.



Slika 6. Kontinuirana referentna krivulja broja eritrocita prema tjednu trudnoće. Medijan broja eritrocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentila prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 7. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za eritrocite.



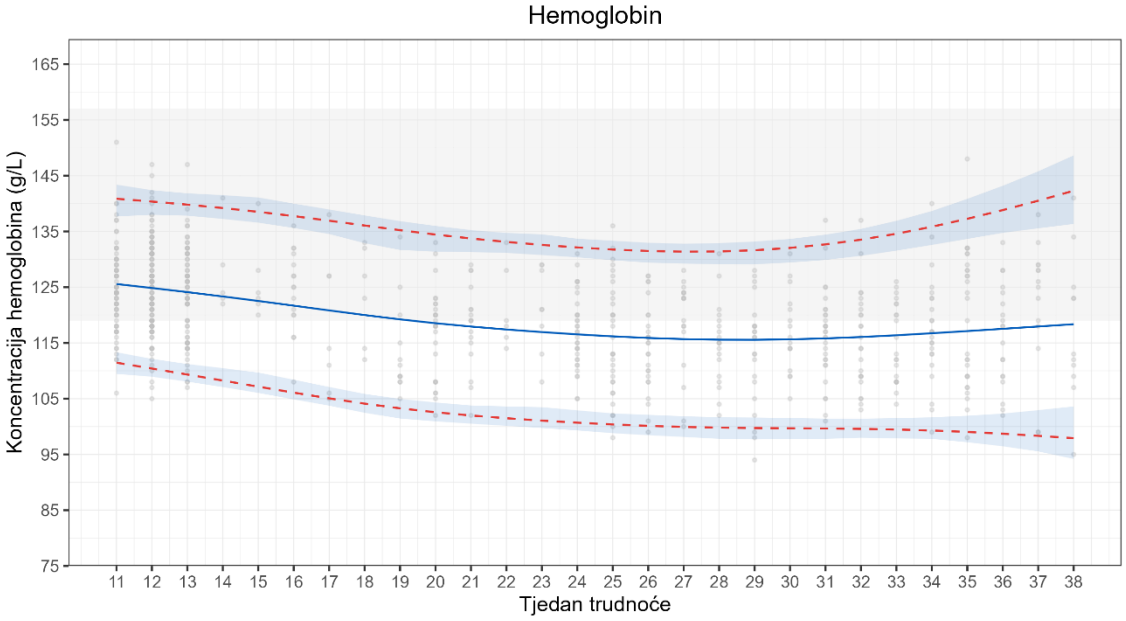
Slika 8. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti modela za eritrocite.

Tablica 12. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj eritrocita ($\times 10^{12}$/L) prema tjednu trudnoće.

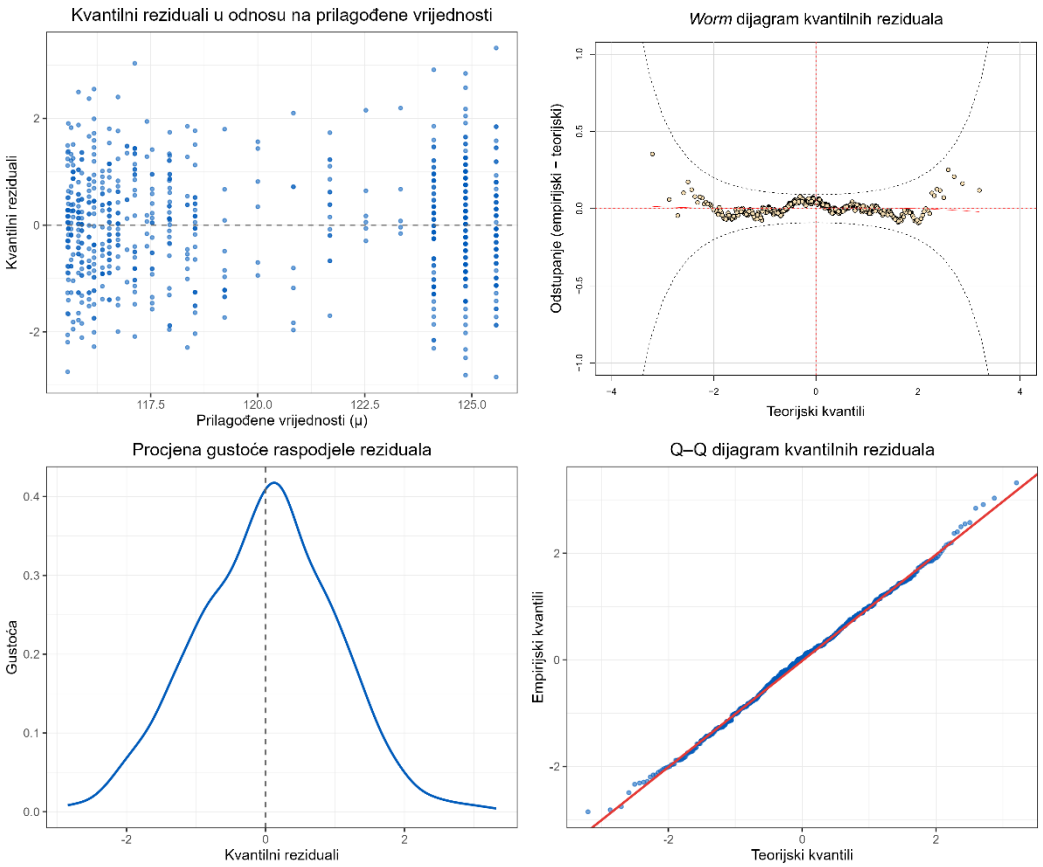
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	4,31 (4,24 – 4,35)	3,79 (3,72 – 3,85)	4,94 (4,82 – 5,02)
12	4,28 (4,25 – 4,32)	3,75 (3,71 – 3,81)	4,92 (4,85 – 4,99)
13	4,25 (4,21 – 4,31)	3,72 (3,68 – 3,79)	4,89 (4,82 – 4,98)
14	4,21 (4,17 – 4,28)	3,68 (3,63 – 3,76)	4,86 (4,79 – 4,97)
15	4,17 (4,12 – 4,24)	3,64 (3,58 – 3,71)	4,82 (4,75 – 4,93)
16	4,12 (4,07 – 4,19)	3,59 (3,53 – 3,66)	4,78 (4,70 – 4,88)
17	4,08 (4,01 – 4,14)	3,54 (3,48 – 3,61)	4,74 (4,63 – 4,84)
18	4,04 (3,96 – 4,09)	3,50 (3,43 – 3,56)	4,70 (4,59 – 4,80)
19	4,00 (3,92 – 4,05)	3,46 (3,39 – 3,52)	4,66 (4,54 – 4,77)
20	3,96 (3,89 – 4,01)	3,43 (3,35 – 3,48)	4,63 (4,52 – 4,74)
21	3,93 (3,87 – 3,99)	3,40 (3,33 – 3,46)	4,60 (4,50 – 4,71)
22	3,91 (3,85 – 3,97)	3,37 (3,31 – 3,43)	4,58 (4,48 – 4,69)
23	3,89 (3,83 – 3,94)	3,35 (3,29 – 3,41)	4,56 (4,46 – 4,67)
24	3,87 (3,82 – 3,92)	3,33 (3,27 – 3,38)	4,54 (4,45 – 4,65)
25	3,86 (3,81 – 3,91)	3,32 (3,26 – 3,37)	4,53 (4,43 – 4,64)
26	3,86 (3,80 – 3,90)	3,32 (3,25 – 3,37)	4,53 (4,43 – 4,64)
27	3,86 (3,81 – 3,91)	3,32 (3,25 – 3,37)	4,54 (4,44 – 4,64)
28	3,86 (3,81 – 3,92)	3,32 (3,26 – 3,38)	4,55 (4,46 – 4,64)
29	3,88 (3,83 – 3,93)	3,33 (3,28 – 3,39)	4,56 (4,47 – 4,65)
30	3,89 (3,84 – 3,94)	3,34 (3,29 – 3,40)	4,58 (4,48 – 4,66)
31	3,91 (3,86 – 3,96)	3,36 (3,31 – 3,42)	4,60 (4,50 – 4,68)
32	3,93 (3,88 – 3,98)	3,37 (3,33 – 3,44)	4,62 (4,51 – 4,70)
33	3,95 (3,90 – 4,00)	3,39 (3,34 – 3,46)	4,64 (4,54 – 4,72)
34	3,97 (3,93 – 4,03)	3,42 (3,36 – 3,49)	4,67 (4,56 – 4,76)
35	4,00 (3,95 – 4,06)	3,44 (3,38 – 3,52)	4,71 (4,59 – 4,80)
36	4,03 (3,97 – 4,10)	3,47 (3,40 – 3,56)	4,74 (4,62 – 4,85)
37	4,06 (3,99 – 4,15)	3,50 (3,41 – 3,61)	4,78 (4,63 – 4,92)
38	4,10 (4,01 – 4,21)	3,52 (3,42 – 3,66)	4,81 (4,63 – 4,99)

4.2.2. Hemoglobin

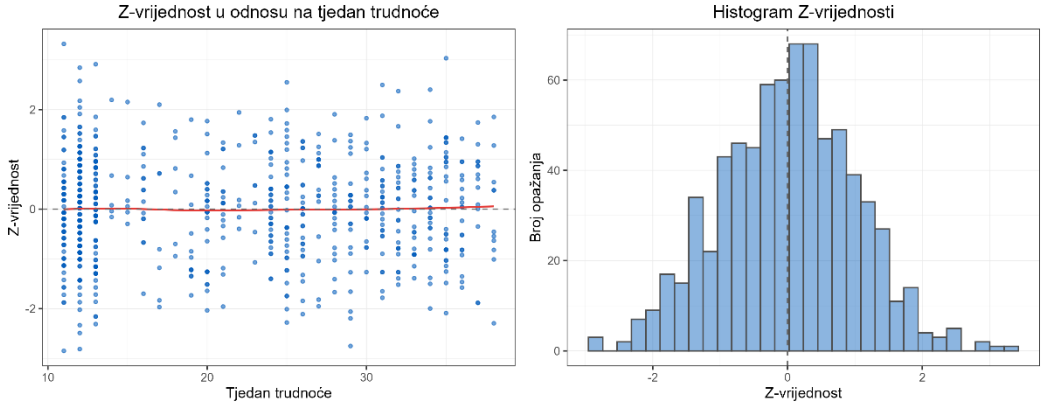
Koncentracija hemoglobina prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=734) (tablica 10). Medijan koncentracije hemoglobina pokazuje glatku, blago U-oblikovanu promjenu s obzirom na tjedan trudnoće. Rasipanje koncentracije hemoglobina pokazuje umjerenu promjenu s povećanjem u posljednjim tjednima trudnoće. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije hemoglobina prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 9. Pokrivenost procijenjenih percentila koncentracije hemoglobina bila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 10. i 11.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 13.



Slika 9. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije hemoglobina prema tjednu trudnoće. Medijan koncentracije hemoglobina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 10. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za hemoglobin.



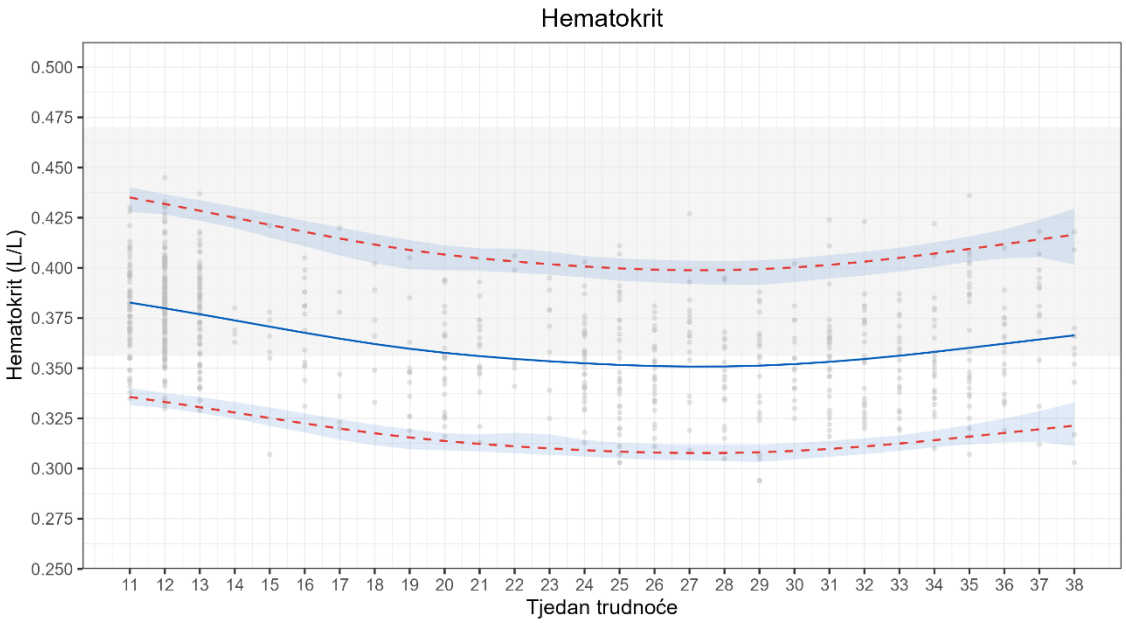
Slika 11. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za hemoglobin.

Tablica 13. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju hemoglobina (g/L) prema tjednu trudnoće.

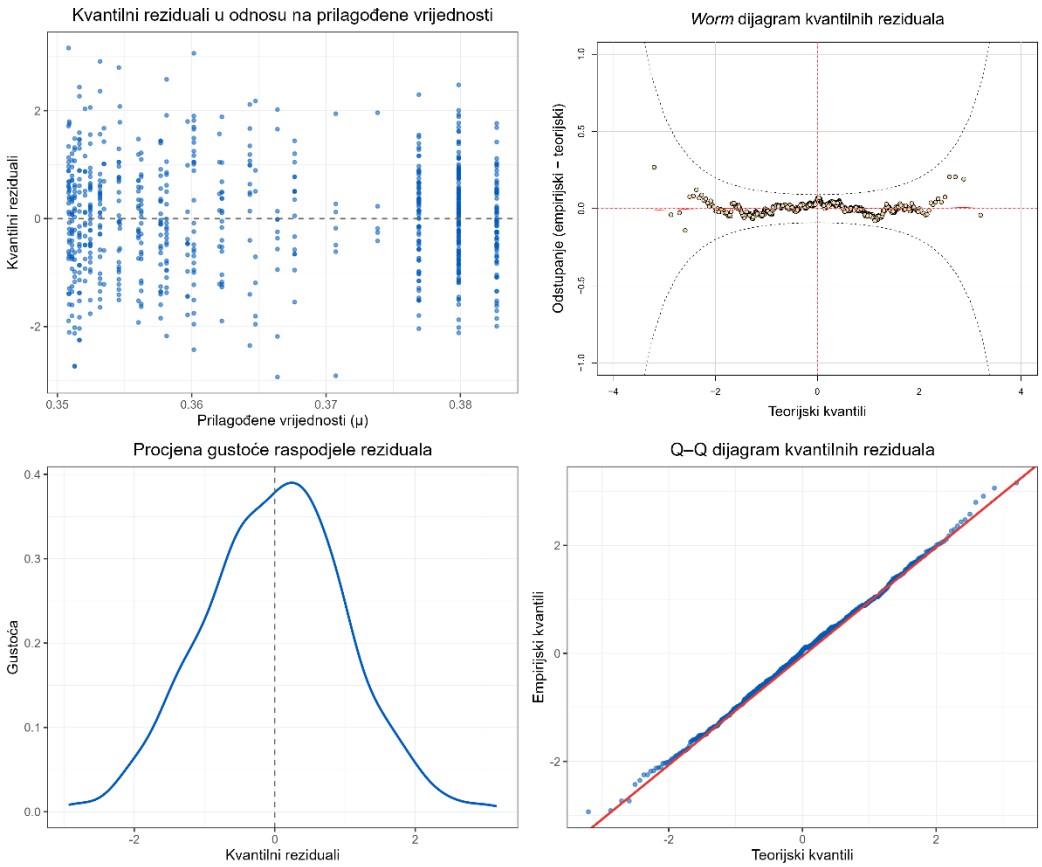
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	126 (124 – 127)	111 (109 – 113)	141 (138 – 143)
12	125 (124 – 126)	110 (109 – 112)	140 (138 – 142)
13	124 (123 – 126)	109 (108 – 111)	140 (138 – 142)
14	123 (122 – 125)	108 (107 – 110)	139 (137 – 142)
15	123 (121 – 125)	107 (106 – 110)	139 (137 – 141)
16	122 (120 – 124)	106 (105 – 108)	138 (136 – 140)
17	121 (119 – 123)	105 (104 – 107)	137 (135 – 139)
18	120 (118 – 122)	104 (102 – 106)	136 (133 – 138)
19	119 (117 – 121)	103 (101 – 105)	135 (132 – 137)
20	119 (116 – 120)	103 (101 – 104)	134 (131 – 136)
21	118 (116 – 119)	102 (101 – 104)	134 (131 – 135)
22	117 (116 – 119)	101 (100 – 104)	133 (131 – 135)
23	117 (116 – 119)	101 (100 – 103)	133 (131 – 134)
24	117 (115 – 118)	101 (99 – 103)	132 (130 – 134)
25	116 (115 – 118)	100 (99 – 102)	132 (130 – 133)
26	116 (114 – 117)	100 (98 – 102)	131 (129 – 133)
27	116 (114 – 117)	100 (98 – 102)	131 (129 – 133)
28	116 (114 – 117)	100 (98 – 102)	131 (129 – 133)
29	116 (114 – 117)	100 (98 – 102)	132 (129 – 133)
30	116 (114 – 117)	100 (98 – 102)	132 (129 – 134)
31	116 (114 – 117)	100 (98 – 101)	133 (130 – 134)
32	116 (115 – 117)	100 (98 – 101)	134 (131 – 135)
33	116 (115 – 118)	99 (98 – 102)	135 (132 – 137)
34	117 (115 – 119)	99 (98 – 102)	136 (133 – 139)
35	117 (115 – 120)	99 (97 – 102)	137 (134 – 141)
36	118 (115 – 121)	99 (96 – 102)	139 (135 – 143)
37	118 (115 – 122)	98 (96 – 103)	141 (136 – 146)
38	118 (115 – 123)	98 (94 – 104)	142 (136 – 149)

4.2.3. Hematokrit

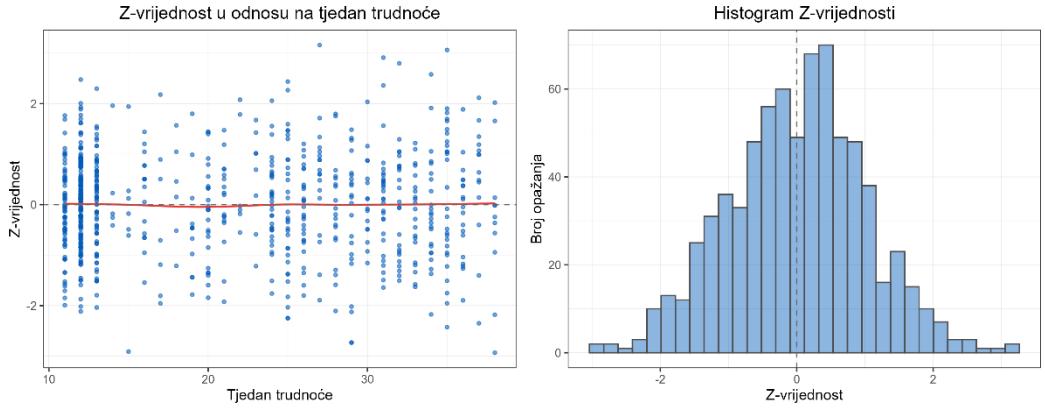
Hematokrit je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=734) (tablica 10.). Medijan vrijednosti hematokrita pokazuje glatku, blago U-oblikovanu promjenu s obzirom na tjedan trudnoće, dok su rasipanje i obilk raspodjele stabilni kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja hematokrita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 12. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 13. i 14.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 14.



Slika 12. Kontinuirana referentna krivulja hematokrita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti hematokrita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 13. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za hematokrit.



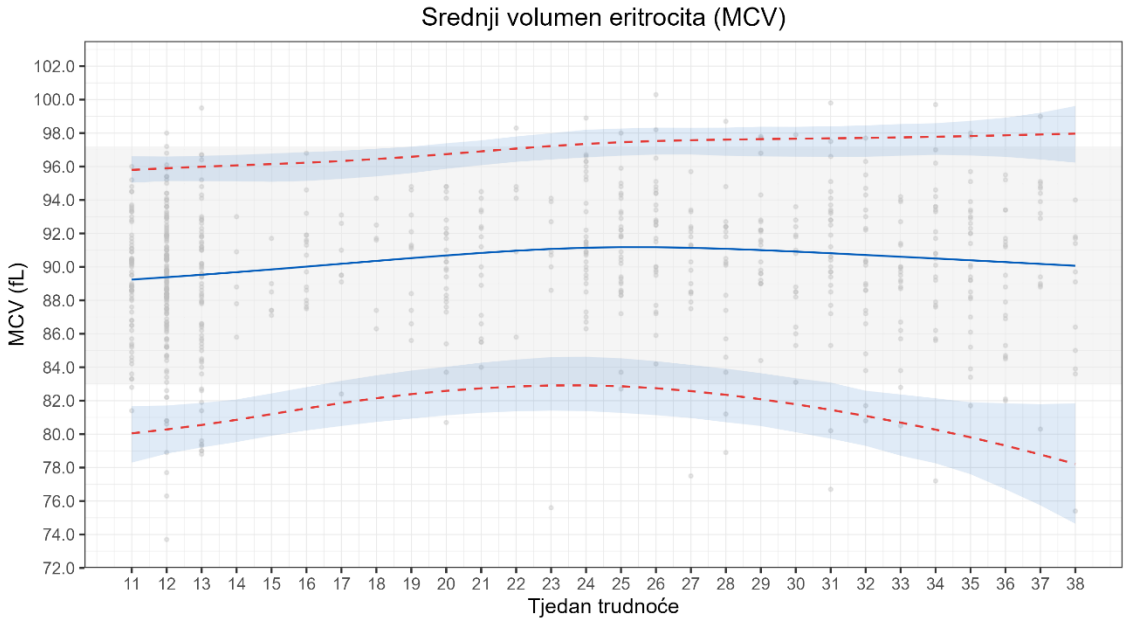
Slika 14. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za hematokrit.

Tablica 14. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za hematokrit (L/L) prema tjednu trudnoće.

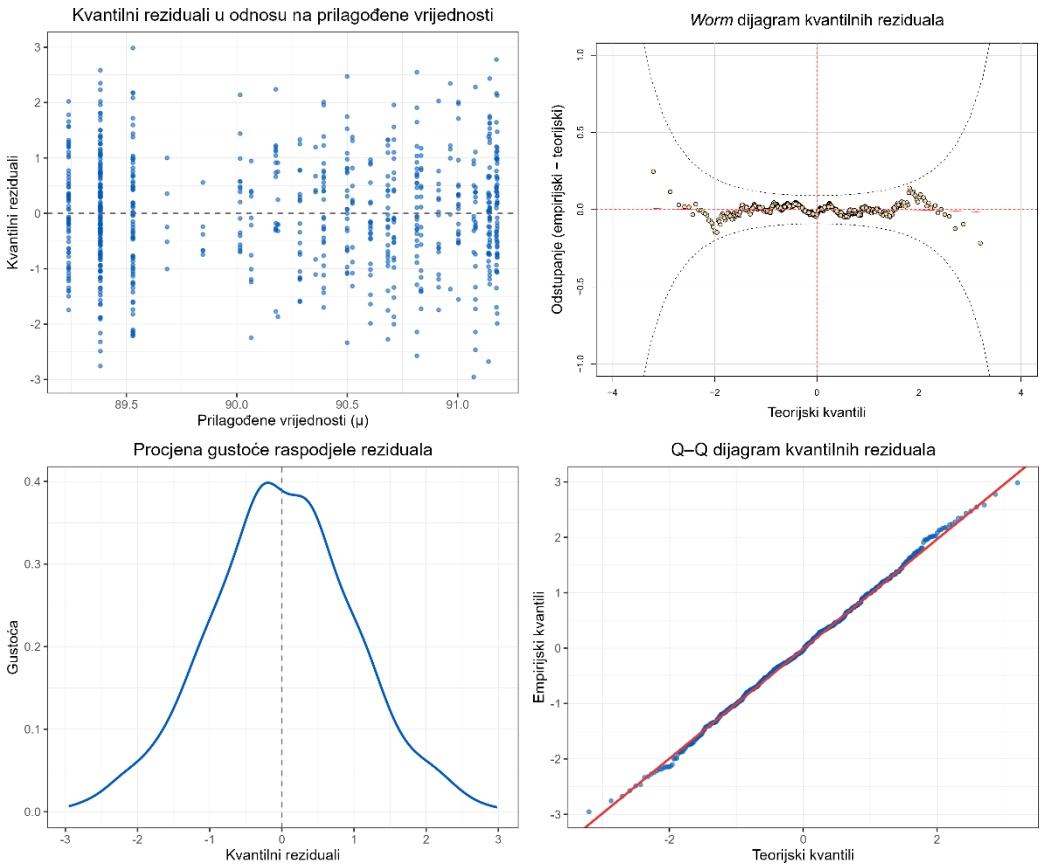
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	0,383 (0,378 – 0,386)	0,336 (0,332 – 0,340)	0,435 (0,428 – 0,440)
12	0,380 (0,377 – 0,383)	0,333 (0,330 – 0,338)	0,432 (0,427 – 0,437)
13	0,377 (0,375 – 0,381)	0,331 (0,328 – 0,336)	0,428 (0,424 – 0,434)
14	0,374 (0,371 – 0,378)	0,328 (0,325 – 0,333)	0,425 (0,420 – 0,430)
15	0,371 (0,367 – 0,375)	0,325 (0,321 – 0,330)	0,421 (0,415 – 0,427)
16	0,368 (0,362 – 0,372)	0,322 (0,318 – 0,327)	0,418 (0,411 – 0,423)
17	0,365 (0,358 – 0,369)	0,320 (0,314 – 0,325)	0,415 (0,406 – 0,420)
18	0,362 (0,355 – 0,366)	0,318 (0,312 – 0,322)	0,412 (0,402 – 0,417)
19	0,360 (0,353 – 0,364)	0,316 (0,310 – 0,320)	0,409 (0,399 – 0,414)
20	0,358 (0,352 – 0,361)	0,314 (0,309 – 0,318)	0,407 (0,399 – 0,411)
21	0,356 (0,352 – 0,360)	0,312 (0,309 – 0,317)	0,405 (0,399 – 0,410)
22	0,355 (0,351 – 0,361)	0,311 (0,308 – 0,318)	0,403 (0,398 – 0,410)
23	0,353 (0,350 – 0,359)	0,310 (0,307 – 0,317)	0,402 (0,397 – 0,408)
24	0,352 (0,349 – 0,357)	0,309 (0,306 – 0,314)	0,401 (0,395 – 0,406)
25	0,352 (0,348 – 0,356)	0,308 (0,305 – 0,313)	0,400 (0,394 – 0,405)
26	0,351 (0,347 – 0,355)	0,308 (0,304 – 0,312)	0,399 (0,393 – 0,404)
27	0,351 (0,347 – 0,355)	0,308 (0,304 – 0,312)	0,399 (0,392 – 0,404)
28	0,351 (0,346 – 0,354)	0,308 (0,304 – 0,312)	0,399 (0,392 – 0,403)
29	0,351 (0,346 – 0,355)	0,308 (0,303 – 0,312)	0,399 (0,391 – 0,404)
30	0,352 (0,347 – 0,356)	0,309 (0,305 – 0,313)	0,400 (0,393 – 0,405)
31	0,353 (0,349 – 0,357)	0,310 (0,306 – 0,314)	0,401 (0,395 – 0,406)
32	0,355 (0,351 – 0,358)	0,311 (0,307 – 0,315)	0,403 (0,396 – 0,408)
33	0,356 (0,352 – 0,360)	0,312 (0,309 – 0,317)	0,405 (0,398 – 0,410)
34	0,358 (0,354 – 0,363)	0,314 (0,311 – 0,319)	0,407 (0,401 – 0,413)
35	0,360 (0,355 – 0,366)	0,316 (0,312 – 0,322)	0,409 (0,403 – 0,416)
36	0,362 (0,356 – 0,369)	0,318 (0,313 – 0,325)	0,412 (0,405 – 0,419)
37	0,364 (0,356 – 0,374)	0,320 (0,313 – 0,329)	0,414 (0,405 – 0,424)
38	0,366 (0,354 – 0,379)	0,321 (0,311 – 0,333)	0,417 (0,402 – 0,429)

4.2.4. Srednji volumen eritrocita (MCV)

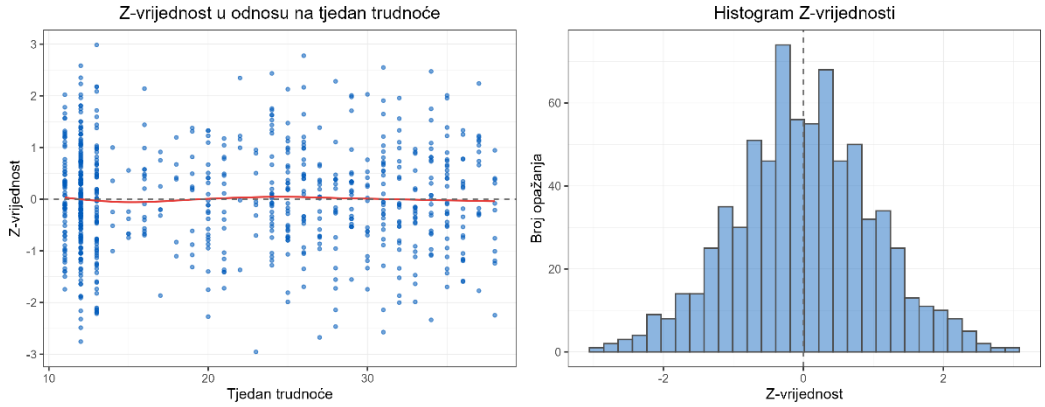
Srednji volumen eritrocita (MCV) je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=733) (tablica 10.). Medijan vrijednosti MCV pokazuje blagu nelinearnu promjenu tijekom trudnoće, s postupnim porastom do sredine trudnoće i blagim padom u kasnijim tjednima, dok rasipanje pokazuje umjerenu promjenu uz izraženije širenje raspodjele prema nižim percentilima. U višim tjednima trudnoće raspodjela MCV postaje asimetrična, s produženjem donjeg repa distribucije, što upućuje na pojavu negativne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja za MCV prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 15. Pokrivenost procijenjenih percentila blago je sužena u odnosu na teorijska očekivanja, ali bez izraženih odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 16. i 17.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 15.



Slika 15. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg volumena eritrocita (MCV) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCV prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 16. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji volumen eritrocita (MCV).



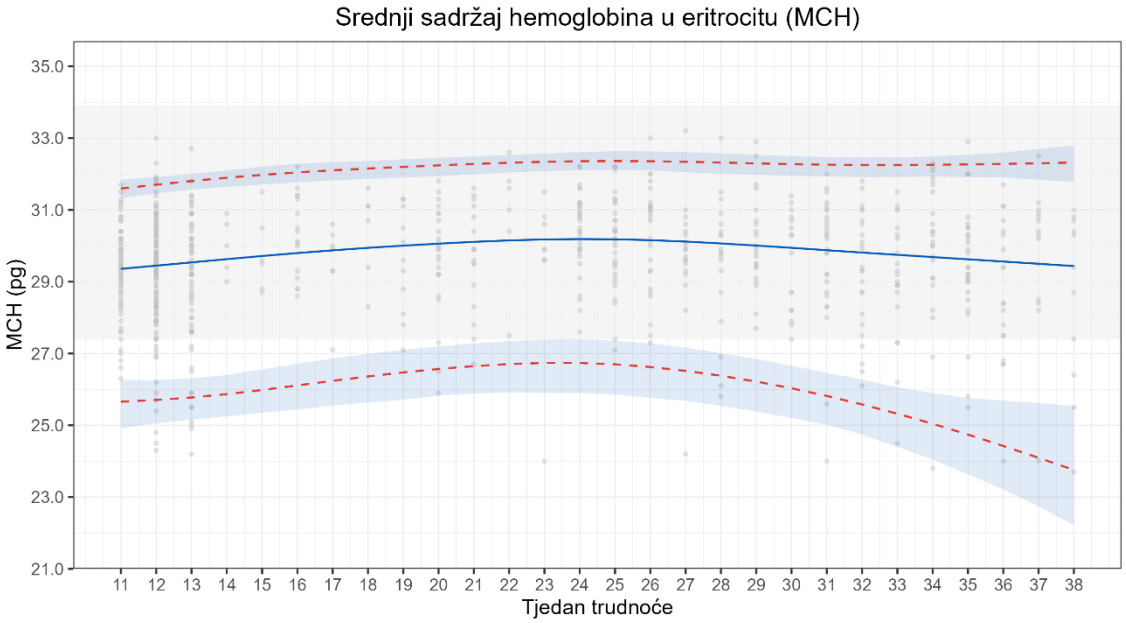
Slika 17. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji volumen eritrocita (MCV).

Tablica 15. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji volumen eritrocita (MCV) (fL) prema tjednu trudnoće.

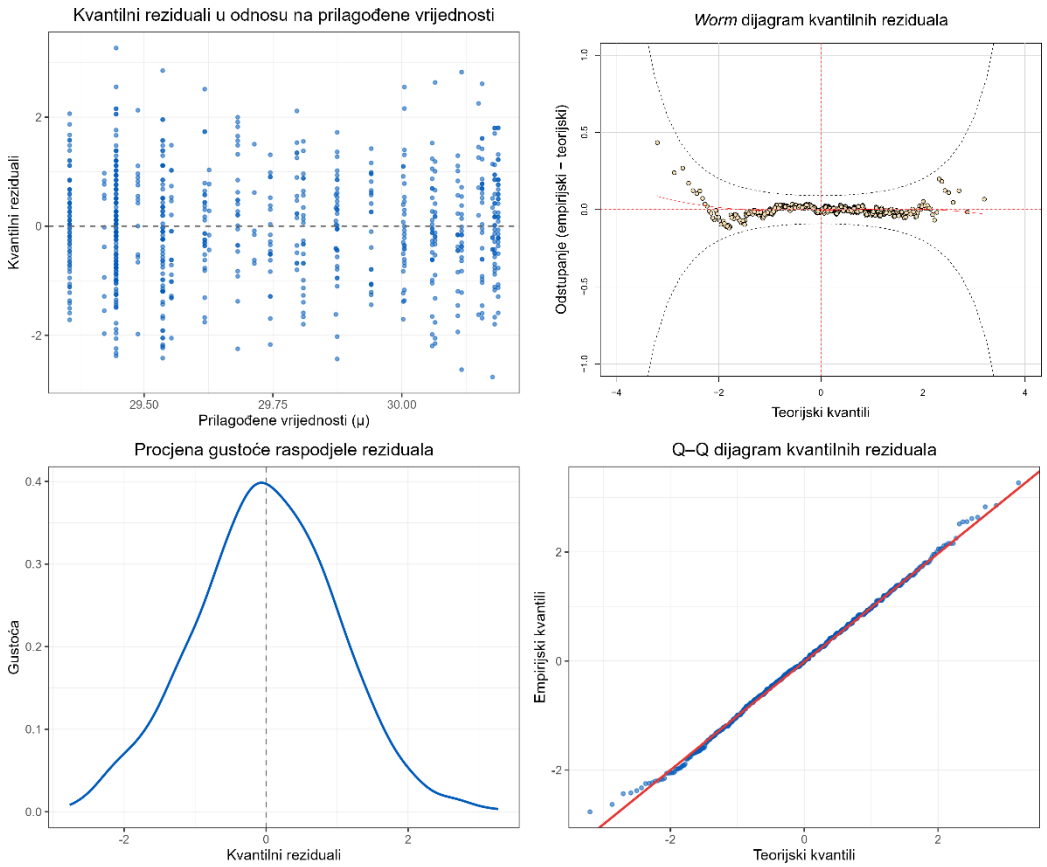
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	89,2 (88,7 – 89,8)	80,0 (78,3 – 81,7)	95,8 (95,0 – 96,6)
12	89,4 (88,9 – 89,8)	80,3 (78,8 – 81,7)	95,9 (95,1 – 96,6)
13	89,5 (89,0 – 89,9)	80,5 (79,2 – 81,9)	96,0 (95,1 – 96,6)
14	89,7 (89,0 – 90,1)	80,9 (79,5 – 82,1)	96,1 (95,1 – 96,7)
15	89,8 (89,1 – 90,2)	81,2 (79,9 – 82,4)	96,1 (95,1 – 96,8)
16	90,0 (89,3 – 90,4)	81,5 (80,2 – 82,8)	96,2 (95,1 – 96,9)
17	90,2 (89,4 – 90,6)	81,9 (80,5 – 83,2)	96,3 (95,3 – 96,9)
18	90,4 (89,6 – 90,8)	82,1 (80,7 – 83,5)	96,4 (95,4 – 97,1)
19	90,5 (89,9 – 91,0)	82,4 (80,9 – 83,8)	96,6 (95,6 – 97,2)
20	90,7 (90,1 – 91,2)	82,6 (81,1 – 84,0)	96,7 (95,9 – 97,4)
21	90,8 (90,3 – 91,4)	82,7 (81,3 – 84,3)	96,9 (96,1 – 97,6)
22	91,0 (90,4 – 91,7)	82,8 (81,4 – 84,5)	97,1 (96,3 – 97,8)
23	91,1 (90,5 – 91,9)	82,9 (81,4 – 84,6)	97,2 (96,4 – 98,0)
24	91,1 (90,6 – 91,9)	82,9 (81,4 – 84,6)	97,4 (96,6 – 98,2)
25	91,2 (90,6 – 91,9)	82,9 (81,3 – 84,5)	97,5 (96,6 – 98,3)
26	91,2 (90,7 – 91,8)	82,7 (81,1 – 84,4)	97,5 (96,7 – 98,3)
27	91,1 (90,7 – 91,7)	82,6 (81,0 – 84,1)	97,6 (96,7 – 98,3)
28	91,1 (90,6 – 91,6)	82,4 (80,7 – 83,9)	97,6 (96,6 – 98,3)
29	91,0 (90,5 – 91,5)	82,1 (80,5 – 83,6)	97,6 (96,6 – 98,4)
30	90,9 (90,3 – 91,4)	81,8 (80,1 – 83,3)	97,7 (96,6 – 98,4)
31	90,8 (90,1 – 91,3)	81,5 (79,7 – 83,1)	97,7 (96,6 – 98,4)
32	90,7 (90,0 – 91,2)	81,1 (79,3 – 82,6)	97,7 (96,6 – 98,5)
33	90,6 (89,9 – 91,1)	80,7 (78,7 – 82,4)	97,7 (96,6 – 98,5)
34	90,5 (89,7 – 91,1)	80,3 (78,3 – 82,1)	97,8 (96,7 – 98,6)
35	90,4 (89,6 – 91,1)	79,8 (77,6 – 81,9)	97,8 (96,7 – 98,7)
36	90,3 (89,3 – 91,1)	79,3 (76,7 – 81,8)	97,9 (96,6 – 98,9)
37	90,2 (89,0 – 91,2)	78,8 (75,7 – 81,8)	97,9 (96,4 – 99,2)
38	90,1 (88,7 – 91,3)	78,2 (74,6 – 81,8)	98,0 (96,2 – 99,6)

4.2.5. Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH)

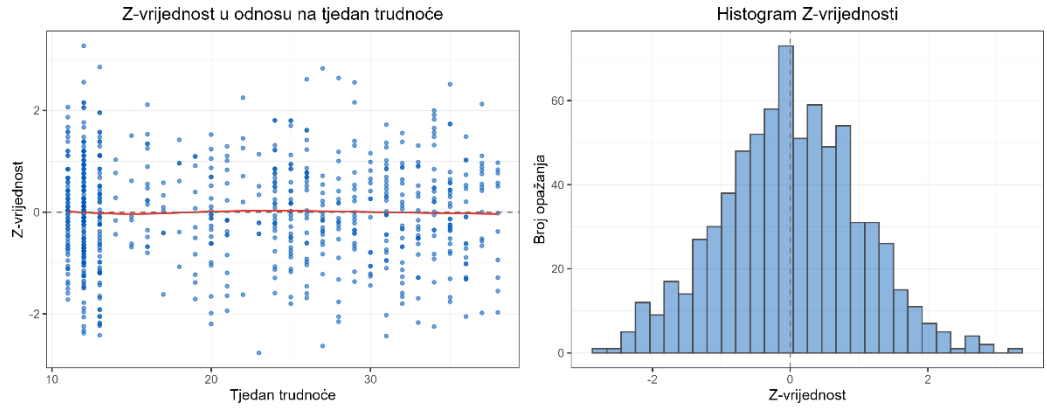
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=732) (tablica 10.). Medijan vrijednosti MCH pokazuje blagu nelinearnu promjenu tijekom trudnoće, s postupnim porastom do sredine trudnoće i blagim padom u kasnijim tjednima, dok rasipanje pokazuje umjerenu promjenu uz izraženije širenje raspodjele prema nižim percentilima. U višim tjednima trudnoće raspodjela MCH postaje asimetrična, s produženjem donjeg repa distribucije, što upućuje na pojavu negativne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja za MCH prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 18. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago povećan udio opažanja ispod donje (2,5.) percentile, što upućuje na manju nestabilnost u donjem repu distribucije (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su sva odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u donjim kvantilima koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti su simetrični i centrirani oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka. Model dobro opisuje referentne vrijednosti MCH-a kroz cijeli raspon gestacijske dobi (slike 19. i 20.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 16.



Slika 18. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg sadržaja hemoglobina u eritrocitu (MCH) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCH prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 19. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH).



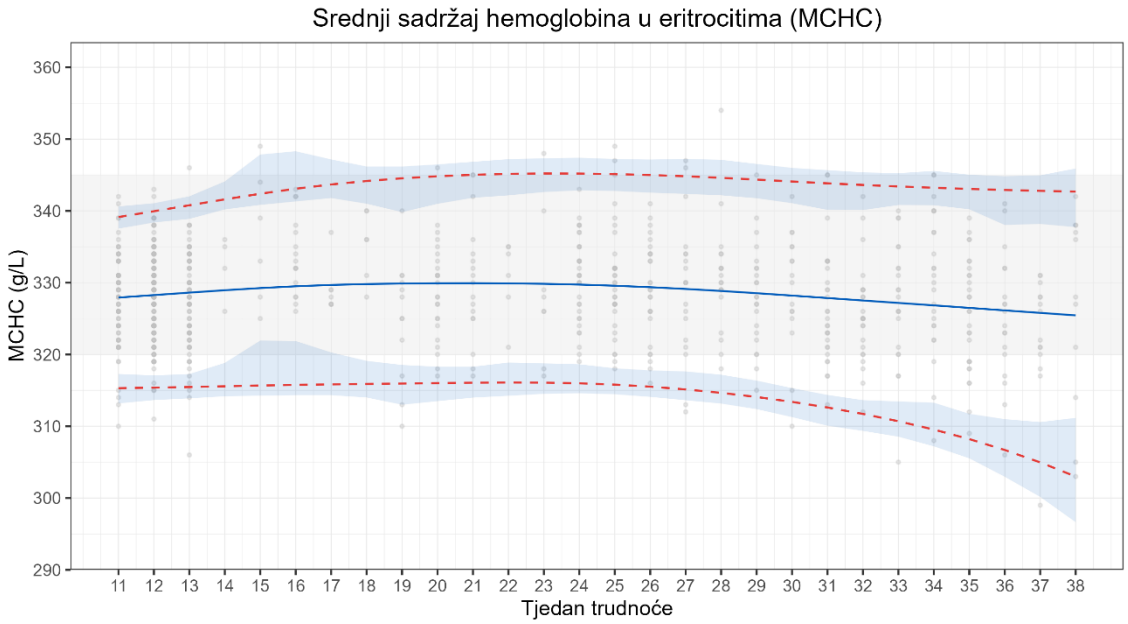
Slika 20. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH).

Tablica 16. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg) prema tjednu trudnoće.

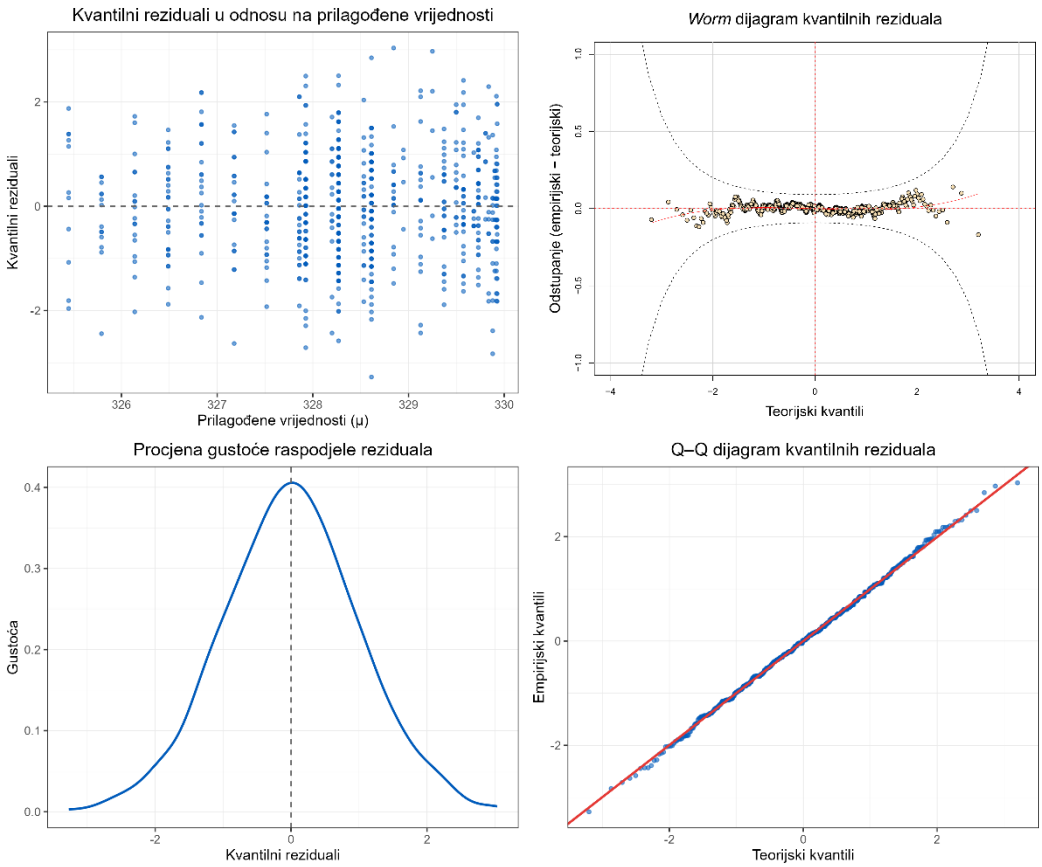
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	29,4 (29,2 – 29,5)	25,7 (24,9 – 26,3)	31,6 (31,3 – 31,8)
12	29,4 (29,3 – 29,6)	25,7 (25,1 – 26,3)	31,7 (31,5 – 31,9)
13	29,5 (29,4 – 29,7)	25,8 (25,2 – 26,3)	31,8 (31,6 – 32,0)
14	29,6 (29,4 – 29,8)	25,9 (25,2 – 26,4)	31,9 (31,6 – 32,1)
15	29,7 (29,5 – 29,9)	26,0 (25,4 – 26,6)	32,0 (31,7 – 32,2)
16	29,8 (29,6 – 30,0)	26,1 (25,4 – 26,7)	32,0 (31,8 – 32,3)
17	29,9 (29,6 – 30,1)	26,2 (25,6 – 26,9)	32,1 (31,8 – 32,3)
18	29,9 (29,7 – 30,2)	26,4 (25,6 – 27,0)	32,2 (31,9 – 32,4)
19	30,0 (29,8 – 30,2)	26,5 (25,7 – 27,1)	32,2 (31,9 – 32,4)
20	30,1 (29,8 – 30,3)	26,6 (25,8 – 27,2)	32,2 (31,9 – 32,4)
21	30,1 (29,9 – 30,3)	26,6 (25,9 – 27,3)	32,3 (32,0 – 32,5)
22	30,1 (29,9 – 30,4)	26,7 (25,9 – 27,3)	32,3 (32,0 – 32,5)
23	30,2 (30,0 – 30,4)	26,7 (25,9 – 27,4)	32,3 (32,1 – 32,6)
24	30,2 (30,0 – 30,4)	26,7 (25,9 – 27,4)	32,4 (32,1 – 32,6)
25	30,2 (30,0 – 30,4)	26,7 (25,9 – 27,4)	32,4 (32,1 – 32,6)
26	30,2 (30,0 – 30,4)	26,6 (25,8 – 27,3)	32,4 (32,1 – 32,6)
27	30,1 (29,9 – 30,3)	26,5 (25,7 – 27,2)	32,3 (32,0 – 32,6)
28	30,1 (29,9 – 30,3)	26,4 (25,5 – 27,0)	32,3 (32,0 – 32,6)
29	30,0 (29,8 – 30,2)	26,2 (25,4 – 26,8)	32,3 (32,0 – 32,5)
30	29,9 (29,7 – 30,1)	26,0 (25,2 – 26,7)	32,3 (32,0 – 32,5)
31	29,9 (29,6 – 30,1)	25,8 (25,0 – 26,5)	32,3 (31,9 – 32,5)
32	29,8 (29,6 – 30,0)	25,6 (24,7 – 26,3)	32,2 (31,9 – 32,5)
33	29,7 (29,5 – 29,9)	25,3 (24,4 – 26,1)	32,2 (31,9 – 32,5)
34	29,7 (29,4 – 29,9)	25,0 (24,0 – 25,9)	32,3 (31,9 – 32,5)
35	29,6 (29,3 – 29,9)	24,7 (23,6 – 25,8)	32,3 (31,9 – 32,5)
36	29,6 (29,2 – 29,9)	24,4 (23,2 – 25,7)	32,3 (31,9 – 32,6)
37	29,5 (29,1 – 29,9)	24,1 (22,7 – 25,6)	32,3 (31,8 – 32,7)
38	29,4 (28,9 – 29,9)	23,8 (22,2 – 25,5)	32,3 (31,8 – 32,8)

4.2.6. Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC)

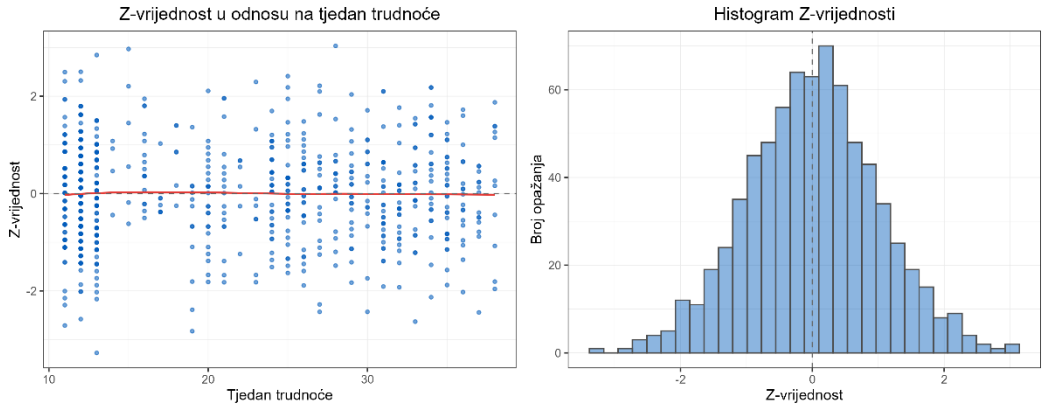
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=732) (tablica 10.). Medijan vrijednosti MCHC pokazuje blagu nelinearnu promjenu tijekom trudnoće s blagim padom u kasnijim tjednima, a rasipanje pokazuje umjerenu promjenu uz izraženije širenje raspodjele prema nižim percentilima. U višim tjednima trudnoće raspodjela MCHC postaje asimetrična, s produženjem donjeg repa distribucije, što upućuje na pojavu negativne asimetrije. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za granice referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja za MCHC prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 21. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 22. i 23.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 17.



Slika 21. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg sadržaja hemoglobina u eritrocitima (MCHC) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCHC prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 22. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC).



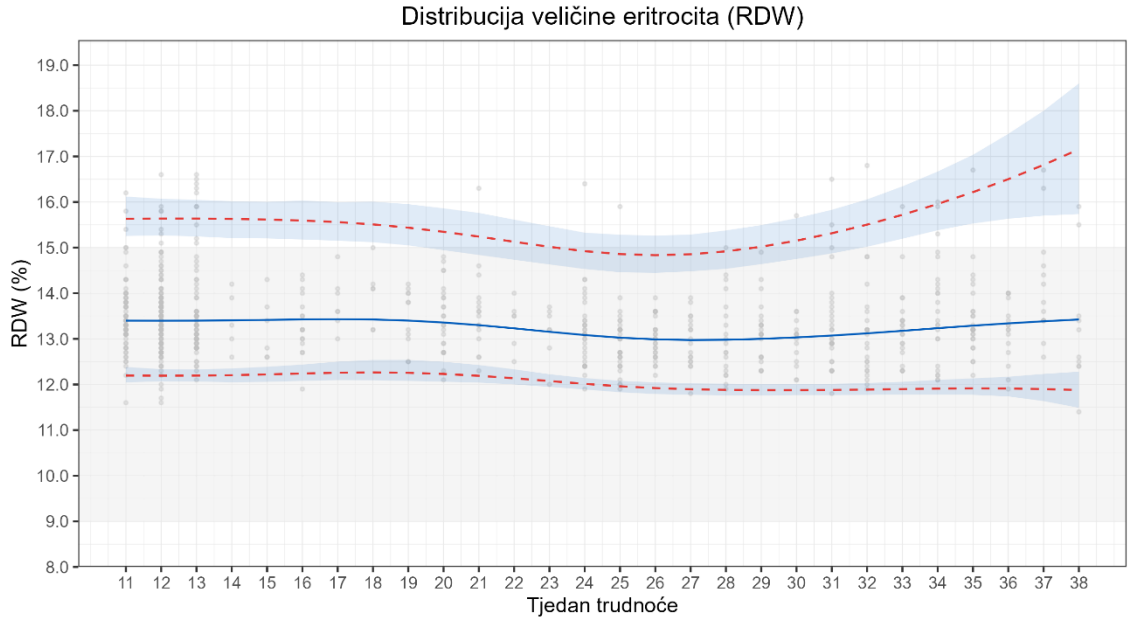
Slika 23. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC).

Tablica 17. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L) prema tjednu trudnoće.

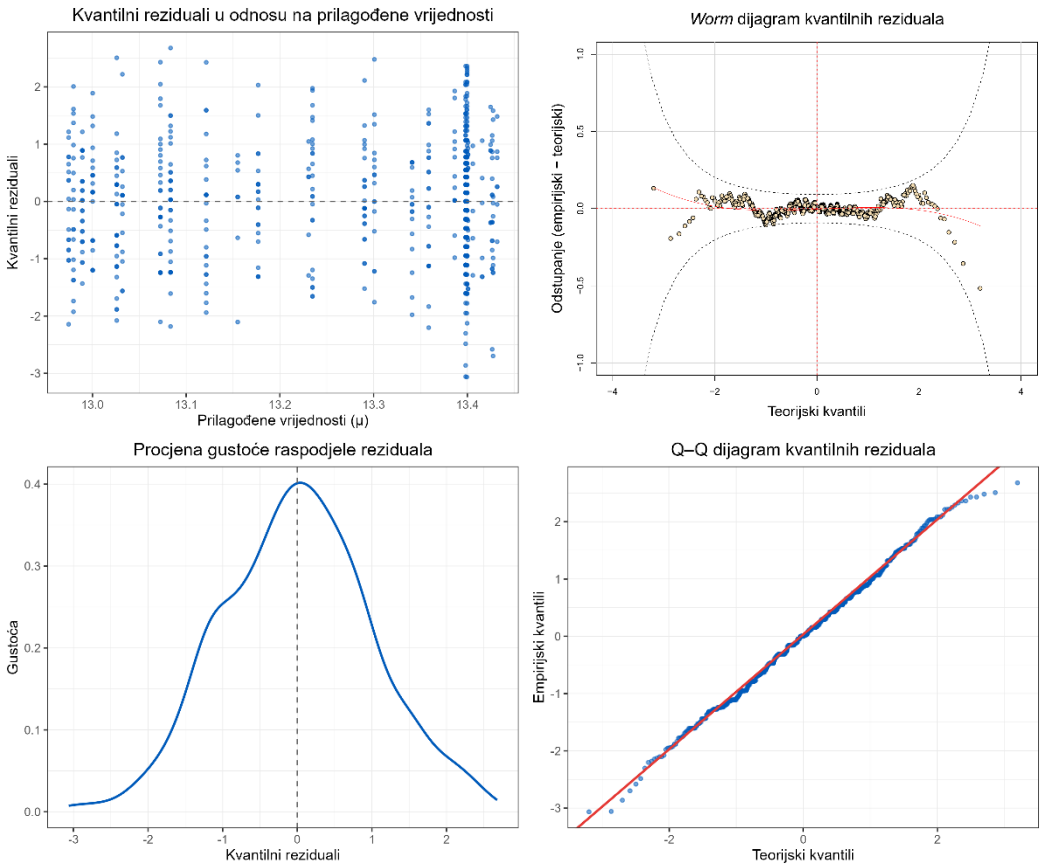
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	328 (327 – 329)	315 (313 – 317)	339 (338 – 341)
12	328 (327 – 329)	315 (314 – 317)	340 (338 – 341)
13	329 (327 – 330)	315 (314 – 317)	341 (339 – 342)
14	329 (328 – 332)	316 (314 – 319)	342 (340 – 344)
15	329 (329 – 335)	316 (314 – 322)	342 (341 – 348)
16	329 (329 – 335)	316 (314 – 322)	343 (341 – 348)
17	330 (329 – 333)	316 (314 – 320)	344 (342 – 347)
18	330 (328 – 332)	316 (314 – 319)	344 (341 – 346)
19	330 (326 – 331)	316 (313 – 319)	345 (340 – 346)
20	330 (327 – 331)	316 (314 – 318)	345 (341 – 346)
21	330 (328 – 331)	316 (314 – 318)	345 (342 – 347)
22	330 (328 – 332)	316 (314 – 319)	345 (342 – 347)
23	330 (329 – 332)	316 (315 – 319)	345 (343 – 347)
24	330 (329 – 331)	316 (315 – 319)	345 (343 – 347)
25	330 (329 – 331)	316 (314 – 318)	345 (343 – 347)
26	329 (328 – 331)	316 (314 – 318)	345 (343 – 347)
27	329 (328 – 331)	315 (314 – 318)	345 (342 – 347)
28	329 (328 – 331)	315 (313 – 317)	345 (342 – 347)
29	329 (327 – 330)	314 (312 – 316)	344 (342 – 347)
30	328 (326 – 329)	313 (311 – 315)	344 (341 – 346)
31	328 (325 – 329)	313 (310 – 314)	344 (340 – 346)
32	328 (325 – 329)	312 (309 – 314)	344 (340 – 345)
33	327 (326 – 329)	311 (309 – 313)	343 (341 – 345)
34	327 (325 – 330)	310 (307 – 313)	343 (341 – 346)
35	326 (325 – 328)	308 (306 – 312)	343 (340 – 345)
36	326 (323 – 328)	307 (303 – 311)	343 (338 – 345)
37	326 (323 – 328)	305 (300 – 311)	343 (338 – 345)
38	325 (321 – 331)	303 (297 – 311)	343 (338 – 346)

4.2.7. Distribucija veličine eritrocita (RDW)

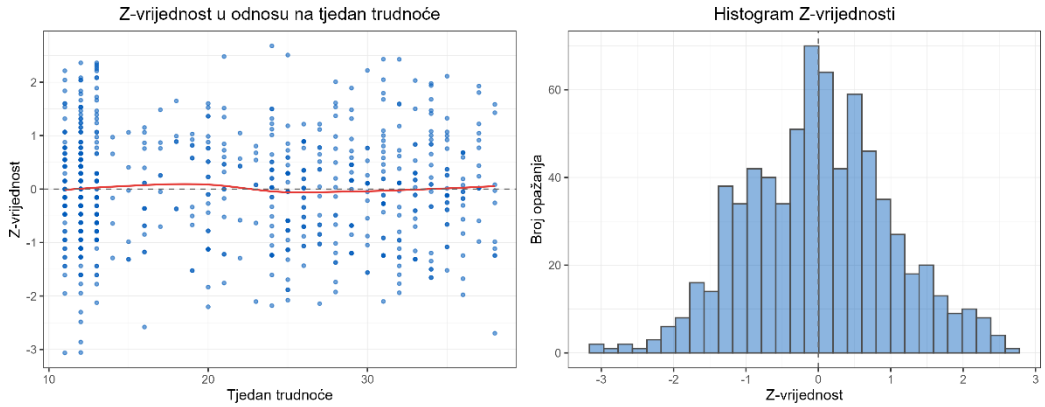
Distribucija veličine eritrocita (RDW) je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=718) (tablica 10.). Medijan RDW pokazuje blagu nelinearnu promjenu tijekom trudnoće uz porast u kasnijim tjednima. Rasipanje se značajno povećava u trećem tromjesečju zbog progresivnog širenja raspodjele prema višim percentilima uslijed povećanja heterogenosti veličine eritrocita. Posljedično raspodjela RDW postaje asimetrična s produženjem gornjeg repa raspodjele što upućuje na pojavu pozitivne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja za RDW prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 24. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago smanjeni udio opažanja ispod gornje (97,5.) percentile, što upućuje na manju nestabilnost u gornjem repu distribucije (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u gornjim kvantilima koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 25. i 26.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za RDW kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 18.



Slika 24. Kontinuirana referentna krivulja distribucije veličine eritrocita (RDW) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti RDW prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 25. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za distribuciju veličine eritrocita (RDW).



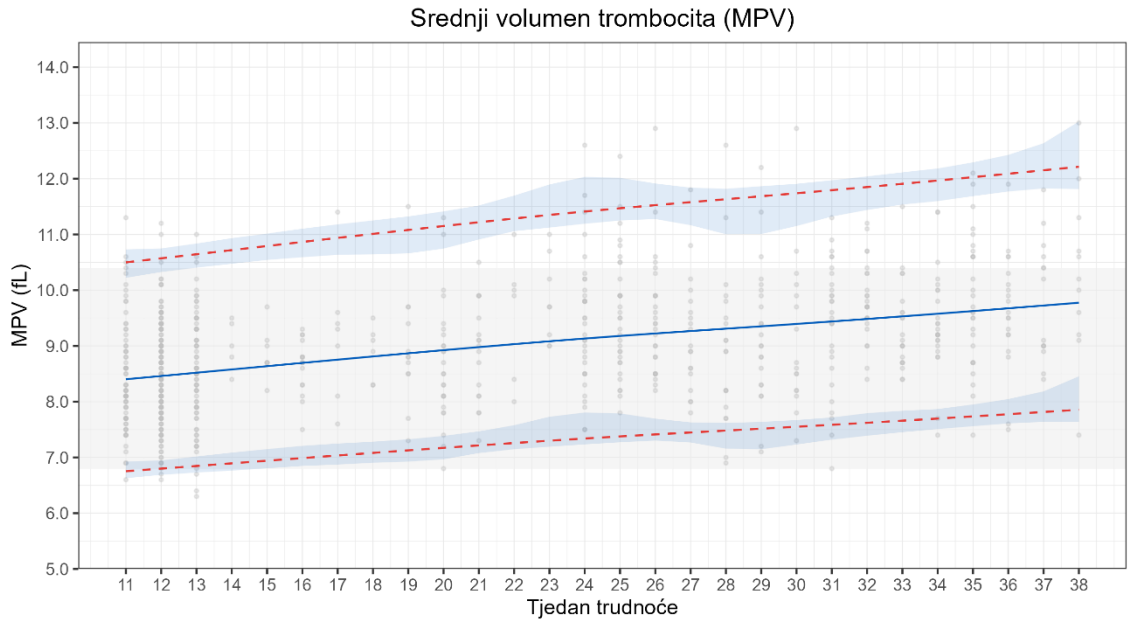
Slika 26. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za distribuciju veličine eritrocita (RDW)

Tablica 18. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za distribuciju veličine eritrocita (RDW) (%) prema tjednu trudnoće.

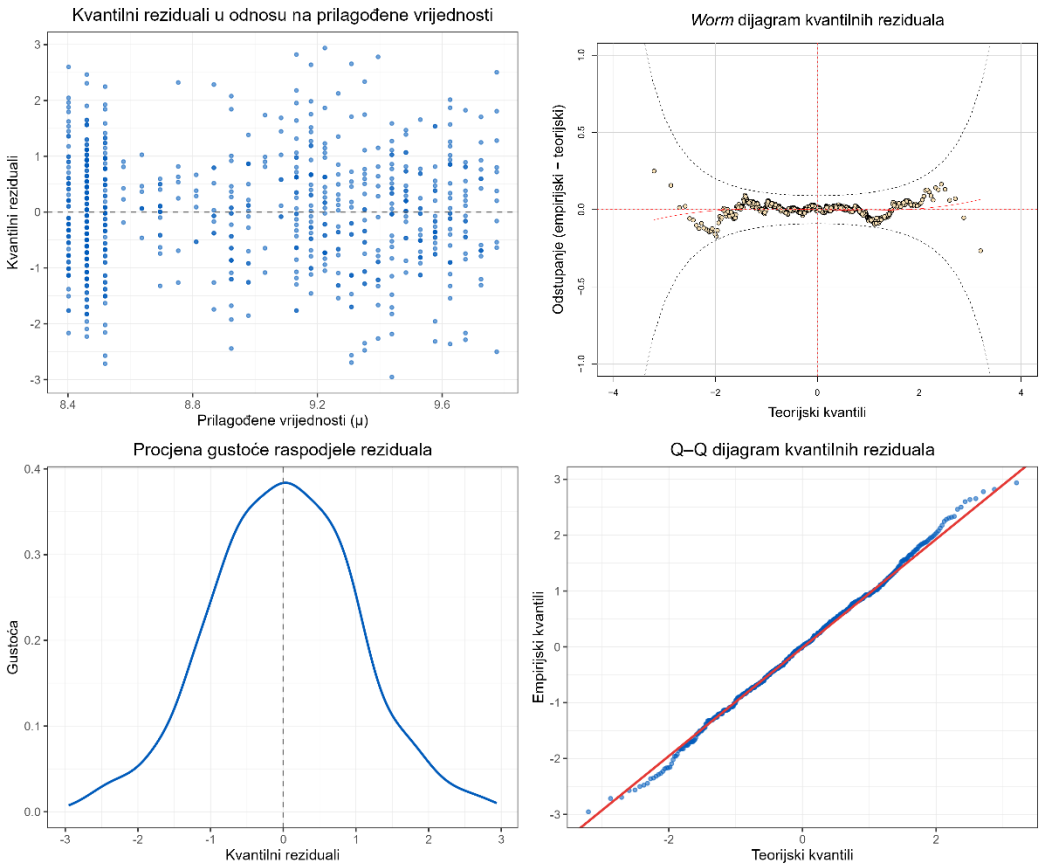
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	13,4 (13,3 – 13,5)	12,2 (12,0 – 12,4)	15,6 (15,3 – 16,1)
12	13,4 (13,3 – 13,5)	12,2 (12,1 – 12,3)	15,6 (15,3 – 16,1)
13	13,4 (13,3 – 13,5)	12,2 (12,1 – 12,3)	15,6 (15,2 – 16,0)
14	13,4 (13,3 – 13,5)	12,2 (12,0 – 12,3)	15,6 (15,2 – 16,0)
15	13,4 (13,3 – 13,6)	12,2 (12,1 – 12,4)	15,6 (15,2 – 16,0)
16	13,4 (13,3 – 13,6)	12,2 (12,1 – 12,4)	15,6 (15,2 – 16,0)
17	13,4 (13,3 – 13,6)	12,3 (12,1 – 12,5)	15,6 (15,2 – 16,0)
18	13,4 (13,3 – 13,7)	12,3 (12,1 – 12,5)	15,5 (15,1 – 16,0)
19	13,4 (13,2 – 13,7)	12,3 (12,1 – 12,5)	15,4 (15,1 – 16,0)
20	13,4 (13,2 – 13,6)	12,2 (12,1 – 12,5)	15,3 (14,9 – 15,9)
21	13,3 (13,2 – 13,5)	12,2 (12,0 – 12,4)	15,2 (14,8 – 15,8)
22	13,2 (13,1 – 13,4)	12,1 (12,0 – 12,3)	15,1 (14,7 – 15,6)
23	13,2 (13,0 – 13,3)	12,1 (11,9 – 12,2)	15,0 (14,6 – 15,5)
24	13,1 (12,9 – 13,2)	12,0 (11,9 – 12,1)	14,9 (14,5 – 15,3)
25	13,0 (12,9 – 13,1)	12,0 (11,8 – 12,1)	14,9 (14,5 – 15,3)
26	13,0 (12,8 – 13,1)	11,9 (11,8 – 12,0)	14,8 (14,4 – 15,3)
27	13,0 (12,8 – 13,1)	11,9 (11,8 – 12,0)	14,9 (14,5 – 15,3)
28	13,0 (12,9 – 13,1)	11,9 (11,8 – 12,0)	14,9 (14,5 – 15,4)
29	13,0 (12,9 – 13,1)	11,9 (11,8 – 12,0)	15,0 (14,6 – 15,5)
30	13,0 (12,9 – 13,1)	11,9 (11,8 – 12,0)	15,2 (14,8 – 15,6)
31	13,1 (13,0 – 13,2)	11,9 (11,8 – 12,0)	15,3 (14,9 – 15,8)
32	13,1 (13,0 – 13,2)	11,9 (11,8 – 12,0)	15,5 (15,0 – 16,1)
33	13,2 (13,1 – 13,3)	11,9 (11,8 – 12,1)	15,7 (15,2 – 16,3)
34	13,2 (13,1 – 13,4)	11,9 (11,8 – 12,1)	16,0 (15,4 – 16,7)
35	13,3 (13,2 – 13,5)	11,9 (11,8 – 12,1)	16,2 (15,5 – 17,0)
36	13,3 (13,2 – 13,5)	11,9 (11,7 – 12,2)	16,5 (15,6 – 17,5)
37	13,4 (13,1 – 13,6)	11,9 (11,6 – 12,2)	16,8 (15,7 – 18,0)
38	13,4 (13,0 – 13,7)	11,9 (11,5 – 12,3)	17,2 (15,7 – 18,6)

4.2.8. Srednji volumen trombocita (MPV)

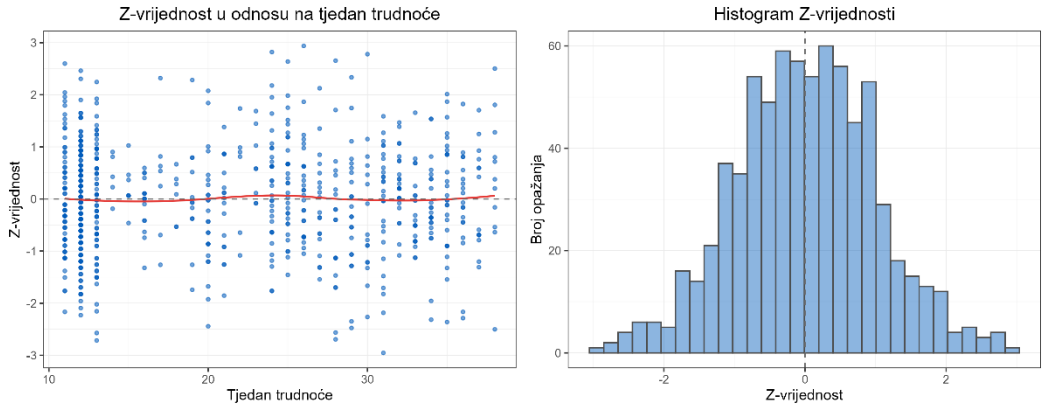
Srednji volumen trombocita (MPV) je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=738) (tablica 10). Medijan vrijednosti MPV pokazuje linearni porast tijekom trudnoće uz stabilno rasipanje. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja za MPV prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 27. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti, a raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 28. i 29.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 19.



Slika 27. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg volumena trombocita (MPV) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MPV prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 28. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji volumen trombocita (MPV).



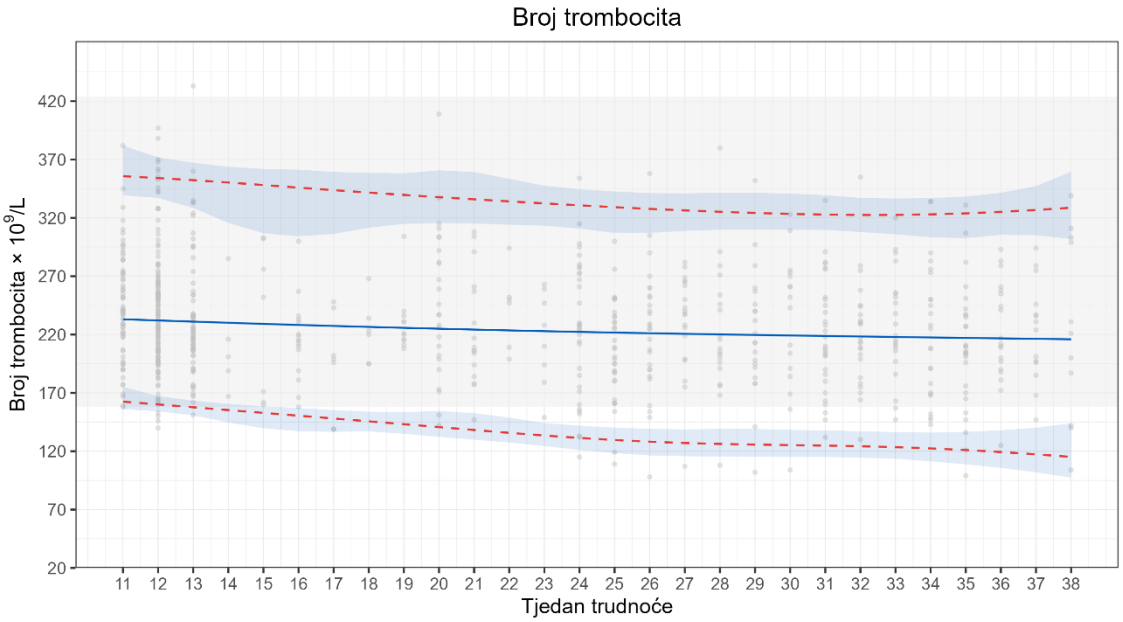
Slika 29. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji volumen trombocita (MPV).

Tablica 19. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji volumen trombocita (MPV) (fL) prema tjednu trudnoće.

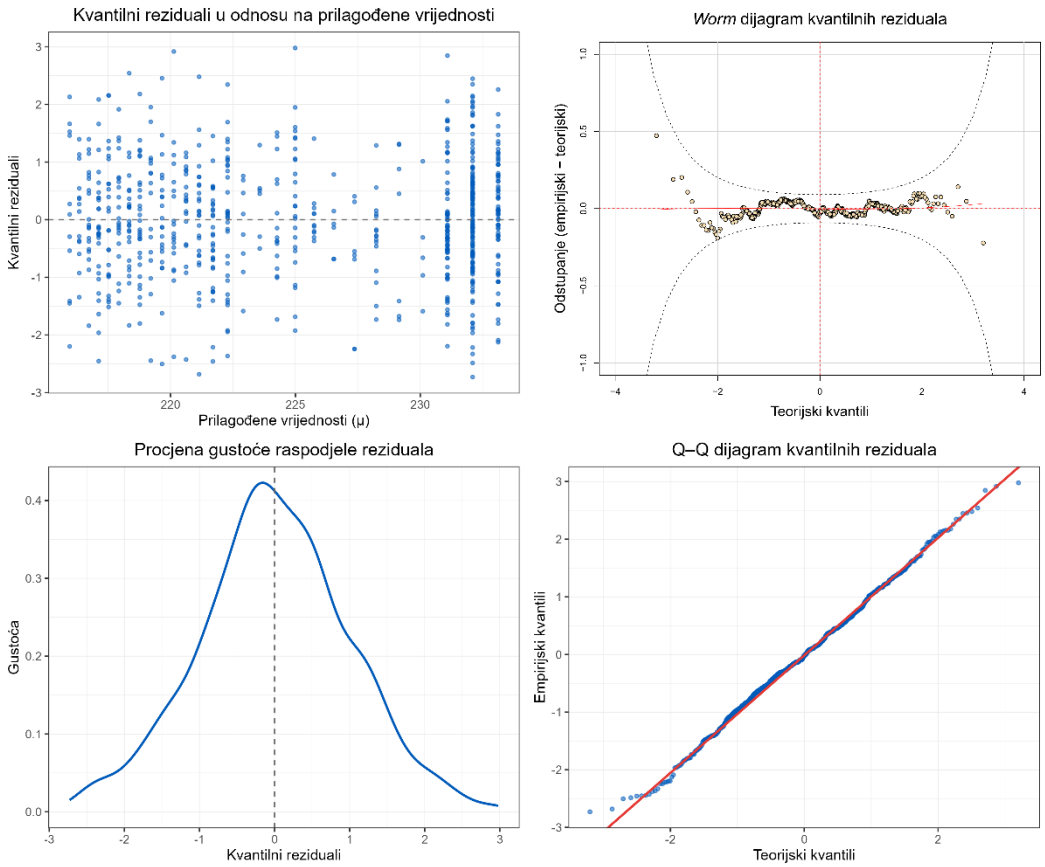
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	8,4 (8,3 – 8,6)	6,8 (6,6 – 6,9)	10,5 (10,2 – 10,7)
12	8,5 (8,3 – 8,6)	6,8 (6,7 – 6,9)	10,6 (10,3 – 10,7)
13	8,5 (8,4 – 8,6)	6,8 (6,7 – 7,0)	10,6 (10,4 – 10,8)
14	8,6 (8,4 – 8,7)	6,9 (6,8 – 7,1)	10,7 (10,5 – 10,9)
15	8,6 (8,5 – 8,8)	6,9 (6,8 – 7,1)	10,8 (10,5 – 11,0)
16	8,7 (8,6 – 8,9)	7,0 (6,8 – 7,2)	10,9 (10,6 – 11,1)
17	8,8 (8,6 – 8,9)	7,0 (6,9 – 7,2)	10,9 (10,6 – 11,2)
18	8,8 (8,6 – 9,0)	7,1 (6,9 – 7,3)	11,0 (10,6 – 11,3)
19	8,9 (8,6 – 9,0)	7,1 (6,9 – 7,3)	11,1 (10,7 – 11,3)
20	8,9 (8,7 – 9,1)	7,2 (7,0 – 7,4)	11,2 (10,7 – 11,4)
21	9,0 (8,8 – 9,2)	7,2 (7,1 – 7,5)	11,2 (10,9 – 11,5)
22	9,0 (8,9 – 9,4)	7,3 (7,1 – 7,6)	11,3 (11,1 – 11,7)
23	9,1 (9,0 – 9,5)	7,3 (7,2 – 7,7)	11,3 (11,1 – 11,9)
24	9,1 (9,0 – 9,6)	7,3 (7,2 – 7,8)	11,4 (11,2 – 12,0)
25	9,2 (9,1 – 9,6)	7,4 (7,3 – 7,8)	11,5 (11,3 – 12,0)
26	9,2 (9,1 – 9,5)	7,4 (7,3 – 7,7)	11,5 (11,3 – 11,9)
27	9,3 (9,0 – 9,4)	7,4 (7,3 – 7,6)	11,6 (11,2 – 11,8)
28	9,3 (8,9 – 9,4)	7,5 (7,2 – 7,6)	11,6 (11,0 – 11,8)
29	9,4 (8,8 – 9,4)	7,5 (7,1 – 7,6)	11,7 (11,0 – 11,9)
30	9,4 (9,0 – 9,5)	7,6 (7,2 – 7,7)	11,7 (11,2 – 11,9)
31	9,4 (9,1 – 9,5)	7,6 (7,3 – 7,7)	11,8 (11,3 – 12,0)
32	9,5 (9,2 – 9,6)	7,6 (7,4 – 7,8)	11,8 (11,4 – 12,0)
33	9,5 (9,3 – 9,7)	7,7 (7,5 – 7,8)	11,9 (11,5 – 12,1)
34	9,6 (9,4 – 9,7)	7,7 (7,5 – 7,9)	12,0 (11,6 – 12,2)
35	9,6 (9,4 – 9,8)	7,7 (7,6 – 7,9)	12,0 (11,7 – 12,3)
36	9,7 (9,5 – 9,9)	7,8 (7,6 – 8,0)	12,1 (11,8 – 12,4)
37	9,7 (9,5 – 10,1)	7,8 (7,6 – 8,2)	12,2 (11,8 – 12,6)
38	9,8 (9,5 – 10,5)	7,9 (7,6 – 8,5)	12,2 (11,8 – 13,0)

4.2.9. Trombociti

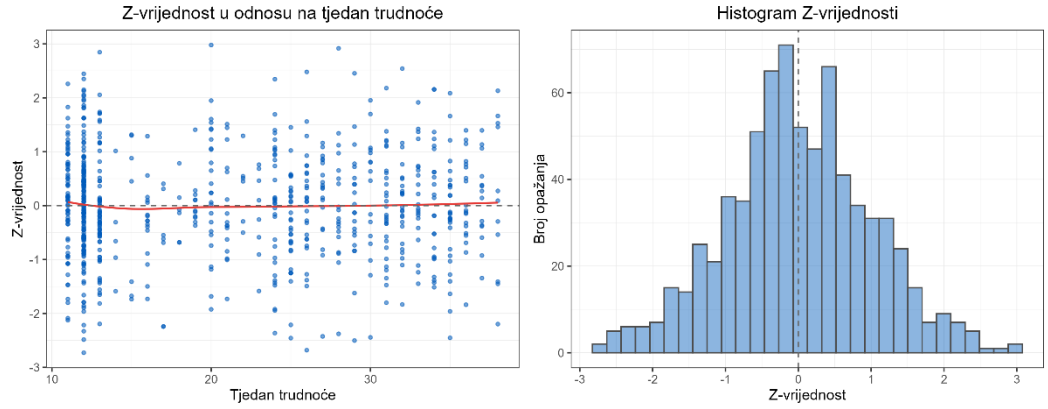
Broj trombocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=732) (tablica 10.). Medijan vrijednosti broja trombocita pokazuje linearni pad tijekom trudnoće uz stabilno rasipanje. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za granice referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja za broj trombocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 30. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u donjem repu raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 31. i 32.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 20.



Slika 30. Kontinuirana referentna krivulja broja trombocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja trombocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 31. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj trombocita.



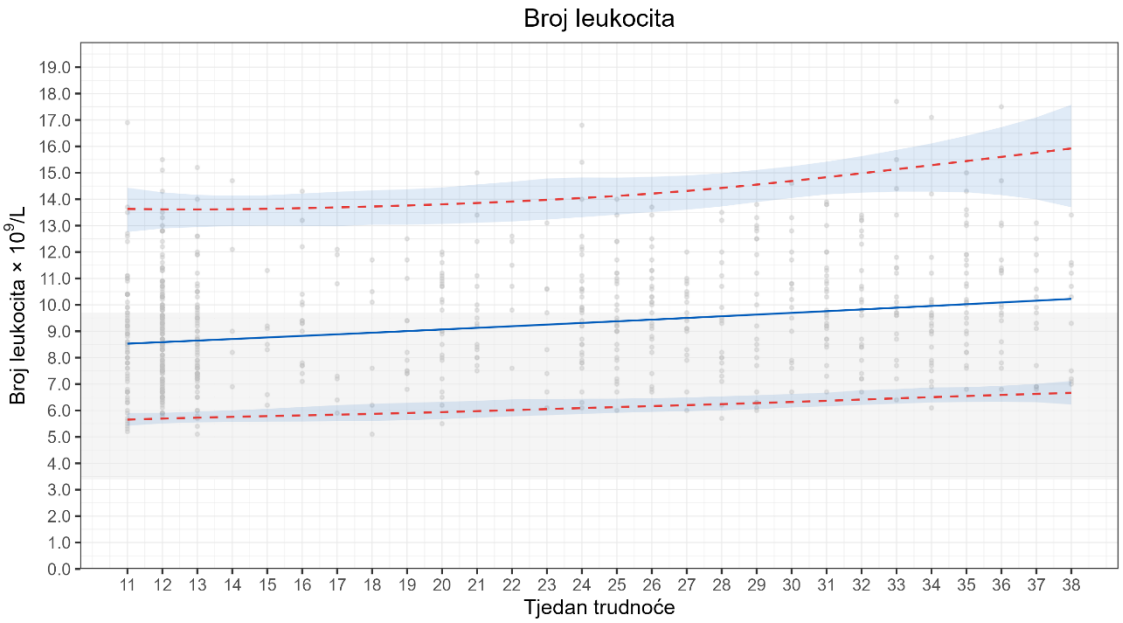
Slika 32. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj trombocita.

Tablica 20. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj trombocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

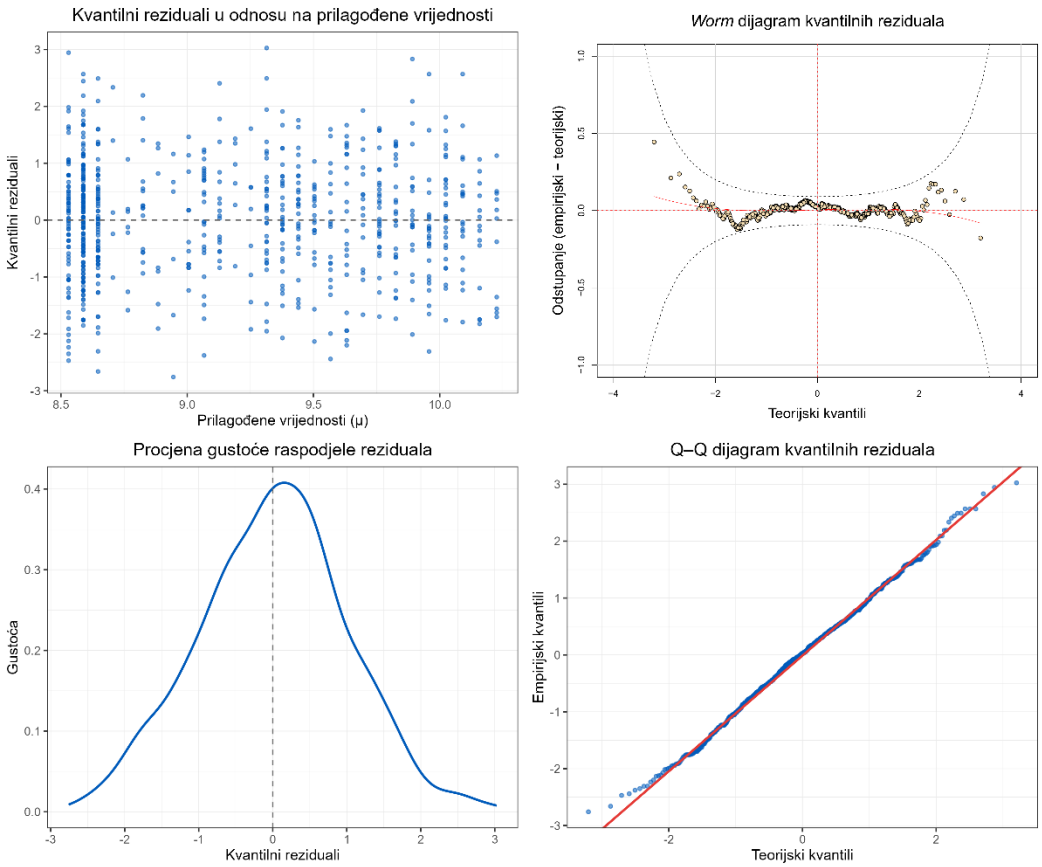
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentil (95% CI)	97,5. percentil (95% CI)
11	233 (228 – 246)	163 (156 – 175)	356 (339 – 382)
12	232 (227 – 238)	160 (154 – 167)	354 (337 – 372)
13	231 (221 – 236)	158 (151 – 163)	352 (329 – 367)
14	230 (213 – 234)	155 (145 – 161)	350 (316 – 364)
15	229 (207 – 233)	153 (140 – 159)	348 (307 – 362)
16	228 (205 – 232)	150 (137 – 157)	346 (304 – 361)
17	227 (208 – 231)	148 (137 – 155)	344 (306 – 359)
18	227 (213 – 231)	146 (137 – 154)	342 (312 – 358)
19	226 (215 – 234)	143 (135 – 153)	340 (315 – 358)
20	225 (215 – 239)	141 (132 – 154)	338 (316 – 361)
21	224 (215 – 239)	138 (130 – 153)	336 (315 – 359)
22	224 (215 – 235)	136 (128 – 149)	334 (314 – 353)
23	223 (213 – 230)	133 (125 – 144)	332 (313 – 348)
24	222 (210 – 228)	131 (121 – 142)	331 (311 – 344)
25	222 (209 – 226)	130 (118 – 140)	329 (307 – 343)
26	221 (211 – 226)	128 (116 – 139)	328 (307 – 341)
27	221 (213 – 226)	127 (116 – 139)	326 (309 – 341)
28	220 (213 – 229)	126 (115 – 139)	325 (310 – 341)
29	220 (213 – 230)	126 (115 – 139)	324 (310 – 341)
30	219 (213 – 230)	125 (115 – 138)	323 (310 – 341)
31	219 (213 – 228)	125 (115 – 138)	323 (310 – 339)
32	218 (212 – 226)	124 (114 – 137)	322 (308 – 337)
33	218 (211 – 226)	124 (114 – 136)	323 (306 – 337)
34	218 (209 – 226)	122 (111 – 136)	323 (303 – 337)
35	217 (208 – 227)	121 (109 – 137)	324 (303 – 338)
36	217 (208 – 229)	119 (106 – 138)	325 (306 – 341)
37	216 (207 – 235)	117 (102 – 140)	327 (305 – 347)
38	216 (203 – 249)	115 (97 – 144)	329 (302 – 359)

4.2.10. Leukociti

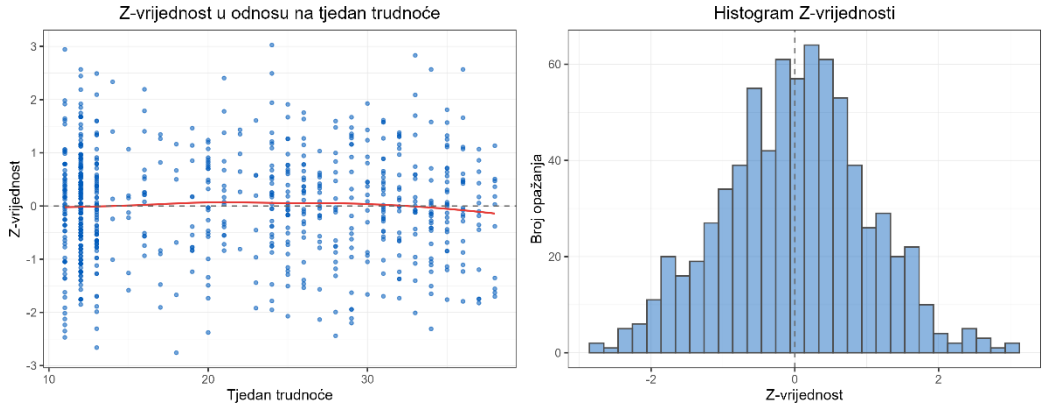
Broj leukocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan vrijednosti broja leukocita pokazuje linearni porast tijekom trudnoće uz stabilno rasipanje. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja za broj leukocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 33. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u repovima raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 34. i 35.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 21.



Slika 33. Kontinuirana referentna krivulja broja leukocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja leukocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 34. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj leukocita.



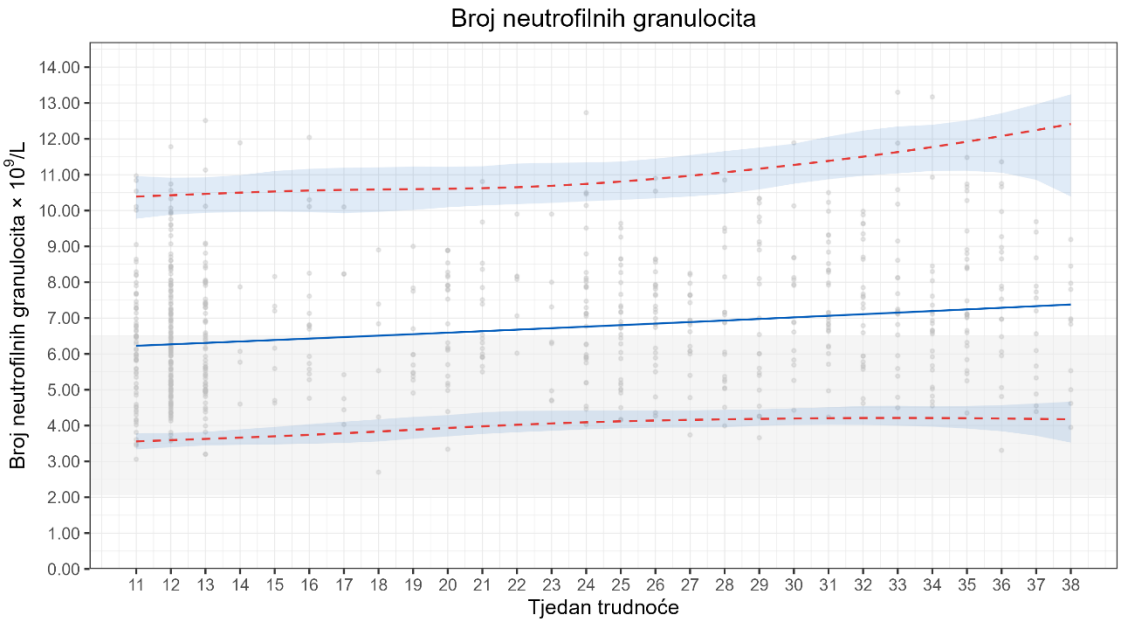
Slika 35. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj leukocita.

Tablica 21. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj leukocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

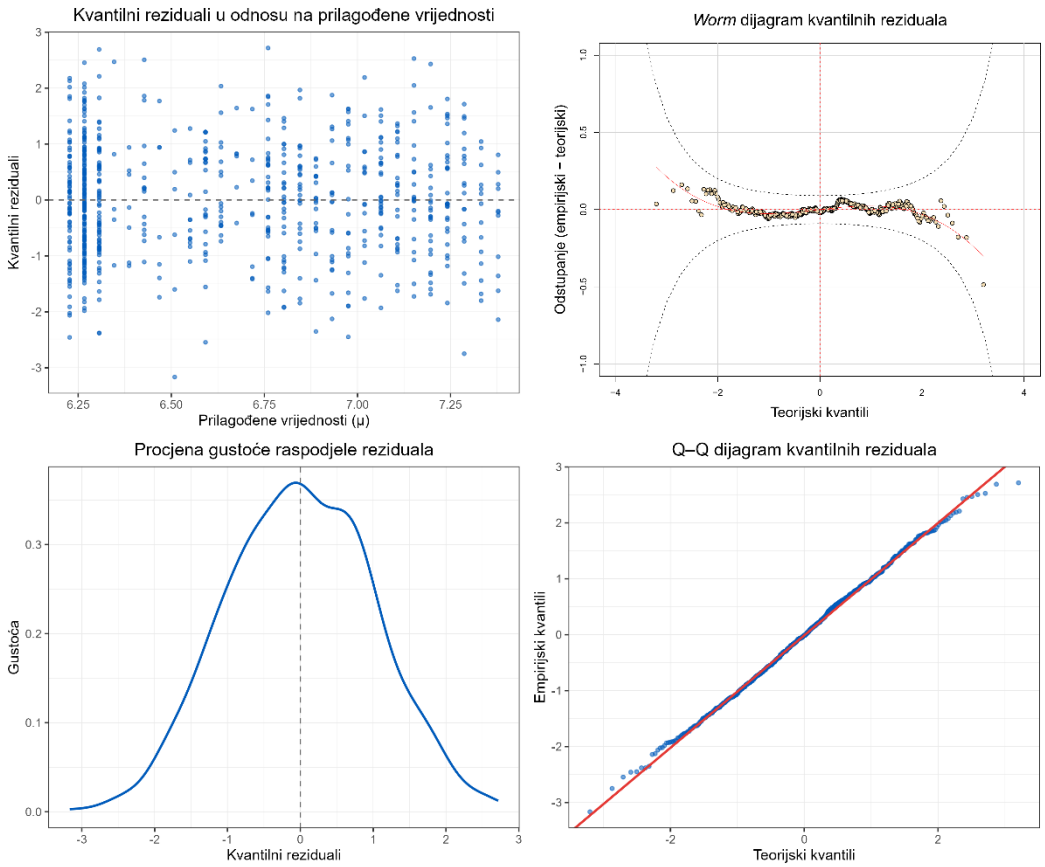
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	8,5 (8,2 – 8,8)	5,7 (5,4 – 5,9)	13,6 (12,8 – 14,4)
12	8,6 (8,3 – 8,8)	5,7 (5,5 – 5,9)	13,6 (12,9 – 14,3)
13	8,6 (8,4 – 8,9)	5,7 (5,6 – 6,0)	13,6 (12,9 – 14,2)
14	8,7 (8,5 – 8,9)	5,8 (5,6 – 6,0)	13,6 (13,0 – 14,1)
15	8,8 (8,6 – 9,0)	5,8 (5,6 – 6,1)	13,6 (13,0 – 14,2)
16	8,8 (8,6 – 9,1)	5,8 (5,6 – 6,1)	13,7 (13,0 – 14,2)
17	8,9 (8,7 – 9,2)	5,8 (5,6 – 6,2)	13,7 (13,0 – 14,3)
18	8,9 (8,7 – 9,3)	5,9 (5,6 – 6,2)	13,7 (13,0 – 14,3)
19	9,0 (8,8 – 9,3)	5,9 (5,6 – 6,3)	13,8 (13,0 – 14,4)
20	9,1 (8,9 – 9,4)	5,9 (5,7 – 6,3)	13,8 (13,1 – 14,4)
21	9,1 (9,0 – 9,5)	6,0 (5,7 – 6,4)	13,9 (13,1 – 14,6)
22	9,2 (9,0 – 9,7)	6,0 (5,8 – 6,4)	13,9 (13,2 – 14,7)
23	9,3 (9,1 – 9,7)	6,1 (5,8 – 6,4)	14,0 (13,2 – 14,8)
24	9,3 (9,1 – 9,8)	6,1 (5,9 – 6,4)	14,0 (13,3 – 14,8)
25	9,4 (9,2 – 9,8)	6,1 (5,9 – 6,4)	14,1 (13,4 – 14,8)
26	9,4 (9,2 – 9,8)	6,2 (5,9 – 6,5)	14,2 (13,5 – 14,8)
27	9,5 (9,3 – 9,8)	6,2 (6,0 – 6,5)	14,3 (13,6 – 14,9)
28	9,6 (9,3 – 9,9)	6,2 (6,0 – 6,5)	14,4 (13,7 – 15,0)
29	9,6 (9,4 – 9,9)	6,3 (6,1 – 6,6)	14,6 (13,9 – 15,1)
30	9,7 (9,4 – 10,0)	6,3 (6,1 – 6,6)	14,7 (14,0 – 15,2)
31	9,8 (9,5 – 10,1)	6,4 (6,2 – 6,7)	14,8 (14,2 – 15,4)
32	9,8 (9,5 – 10,2)	6,4 (6,2 – 6,8)	15,0 (14,3 – 15,6)
33	9,9 (9,6 – 10,3)	6,5 (6,3 – 6,8)	15,1 (14,3 – 15,9)
34	10,0 (9,6 – 10,3)	6,5 (6,3 – 6,9)	15,3 (14,3 – 16,1)
35	10,0 (9,6 – 10,4)	6,5 (6,3 – 6,9)	15,4 (14,3 – 16,4)
36	10,1 (9,5 – 10,5)	6,6 (6,3 – 6,9)	15,6 (14,2 – 16,7)
37	10,2 (9,3 – 10,6)	6,6 (6,3 – 7,0)	15,8 (14,0 – 17,1)
38	10,2 (9,0 – 10,6)	6,7 (6,2 – 7,1)	15,9 (13,7 – 17,6)

4.2.11. Neutrofilni granulociti

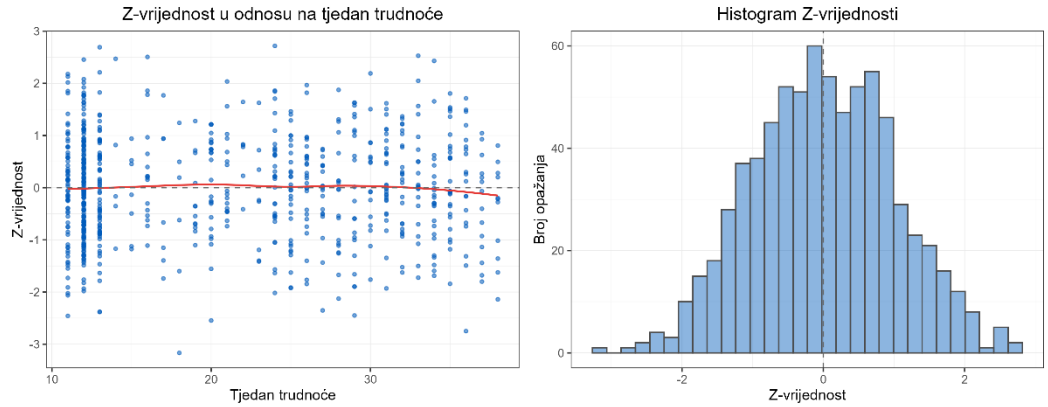
Broj neutrofilnih granulocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan vrijednosti broja neutrofilnih granulocita pokazuje linearni porast tijekom trudnoće uz relativno stabilno rasipanje vrijednosti. Ukupan oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja za broj neutrofilnih granulocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 36. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago smanjeni udio opažanja ispod donje (2,5.) percentile, što upućuje na manju nestabilnost u donjem repu distribucije (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u repovima raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 37. i 38.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 22.



Slika 36. Kontinuirana referentna krivulja broja neutrofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja neutrofilnih granulocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 37. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj neutrofilnih granulocita.



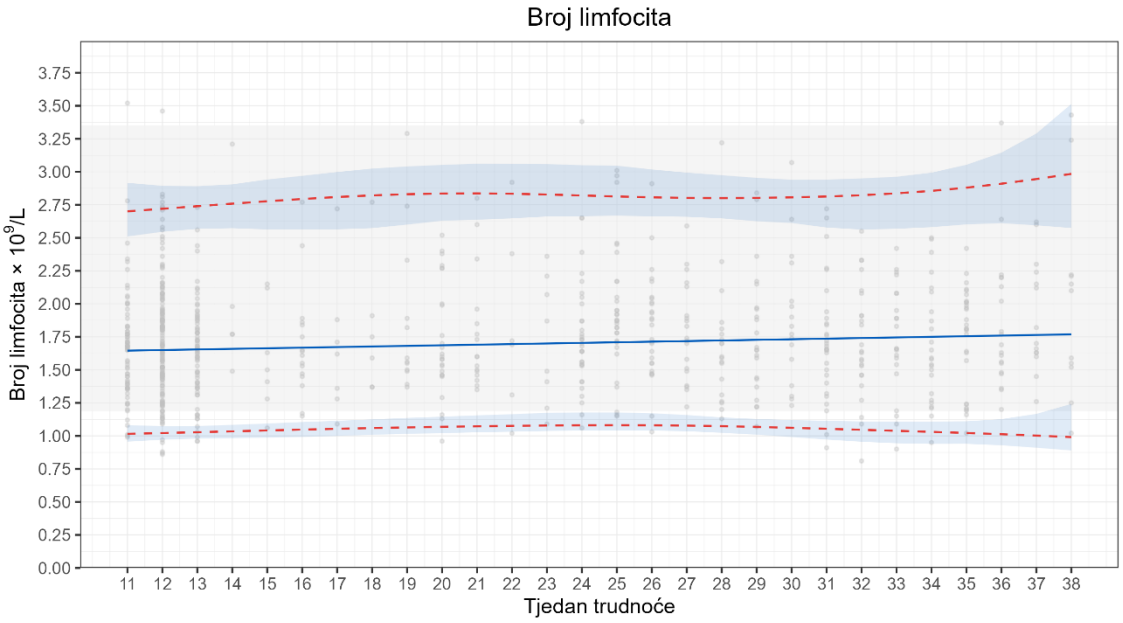
Slika 38. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj neutrofilnih granulocita.

Tablica 22. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj neutrofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

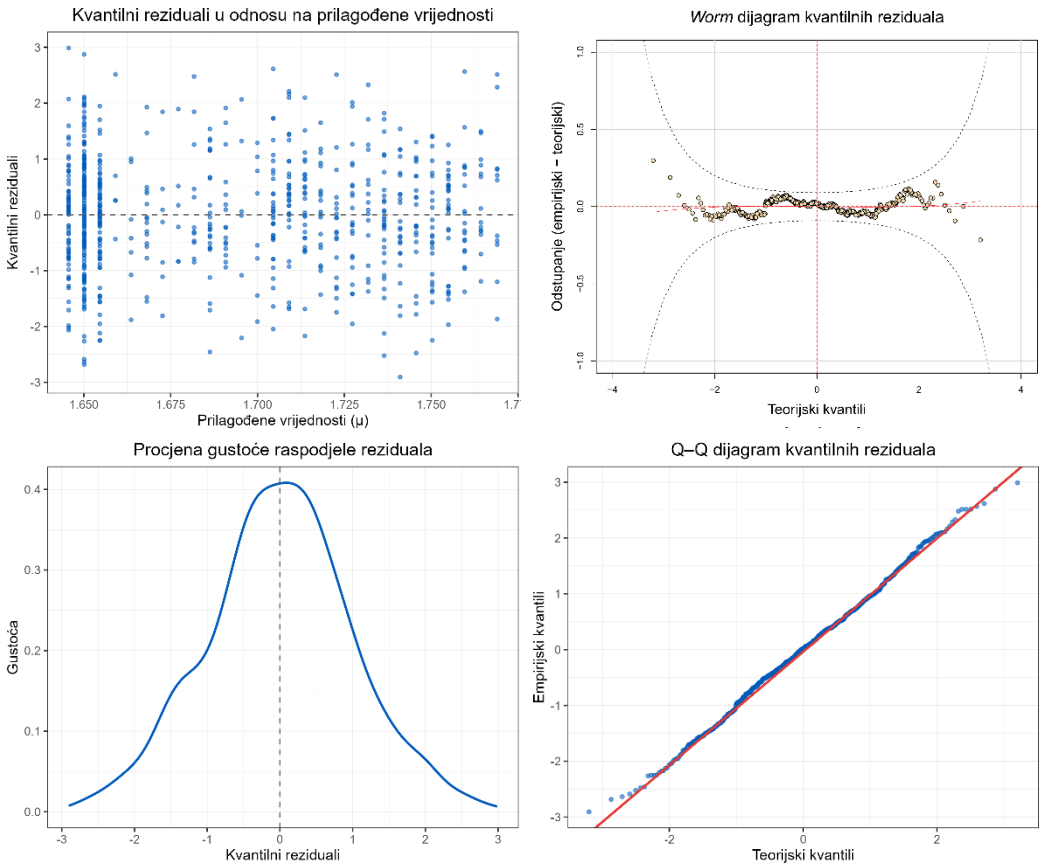
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	6,23 (5,96 – 6,44)	3,56 (3,34 – 3,78)	10,39 (9,77 – 10,96)
12	6,27 (6,05 – 6,45)	3,59 (3,40 – 3,79)	10,43 (9,88 – 10,91)
13	6,31 (6,11 – 6,49)	3,63 (3,45 – 3,82)	10,46 (9,94 – 10,93)
14	6,35 (6,13 – 6,56)	3,66 (3,46 – 3,89)	10,50 (9,96 – 10,99)
15	6,39 (6,16 – 6,64)	3,70 (3,48 – 3,96)	10,53 (9,97 – 11,10)
16	6,43 (6,17 – 6,69)	3,74 (3,50 – 4,04)	10,56 (9,96 – 11,16)
17	6,47 (6,21 – 6,74)	3,79 (3,52 – 4,11)	10,58 (9,93 – 11,19)
18	6,51 (6,26 – 6,79)	3,83 (3,56 – 4,17)	10,59 (9,97 – 11,20)
19	6,55 (6,33 – 6,84)	3,88 (3,63 – 4,24)	10,60 (10,02 – 11,23)
20	6,59 (6,43 – 6,88)	3,93 (3,70 – 4,29)	10,61 (10,09 – 11,22)
21	6,63 (6,49 – 6,98)	3,98 (3,77 – 4,37)	10,62 (10,14 – 11,23)
22	6,68 (6,54 – 7,05)	4,02 (3,82 – 4,41)	10,65 (10,18 – 11,31)
23	6,72 (6,59 – 7,07)	4,06 (3,85 – 4,41)	10,69 (10,21 – 11,33)
24	6,76 (6,61 – 7,07)	4,09 (3,90 – 4,42)	10,74 (10,26 – 11,34)
25	6,80 (6,62 – 7,08)	4,12 (3,92 – 4,42)	10,81 (10,30 – 11,36)
26	6,85 (6,61 – 7,11)	4,14 (3,94 – 4,42)	10,88 (10,34 – 11,45)
27	6,89 (6,62 – 7,16)	4,16 (3,95 – 4,43)	10,97 (10,39 – 11,54)
28	6,93 (6,63 – 7,20)	4,17 (3,95 – 4,44)	11,07 (10,47 – 11,66)
29	6,98 (6,75 – 7,26)	4,19 (3,99 – 4,45)	11,17 (10,59 – 11,75)
30	7,02 (6,84 – 7,33)	4,20 (4,01 – 4,48)	11,27 (10,75 – 11,86)
31	7,06 (6,88 – 7,43)	4,21 (4,02 – 4,51)	11,38 (10,87 – 12,06)
32	7,11 (6,91 – 7,52)	4,21 (4,02 – 4,55)	11,50 (10,97 – 12,23)
33	7,15 (6,92 – 7,56)	4,21 (4,00 – 4,55)	11,63 (11,04 – 12,34)
34	7,20 (6,92 – 7,53)	4,21 (3,97 – 4,54)	11,77 (11,11 – 12,39)
35	7,24 (6,89 – 7,53)	4,20 (3,92 – 4,54)	11,92 (11,11 – 12,51)
36	7,29 (6,81 – 7,54)	4,20 (3,84 – 4,57)	12,08 (11,06 – 12,71)
37	7,33 (6,59 – 7,58)	4,19 (3,72 – 4,62)	12,24 (10,86 – 12,96)
38	7,38 (6,29 – 7,64)	4,17 (3,53 – 4,67)	12,41 (10,39 – 13,24)

4.2.12. Limfociti

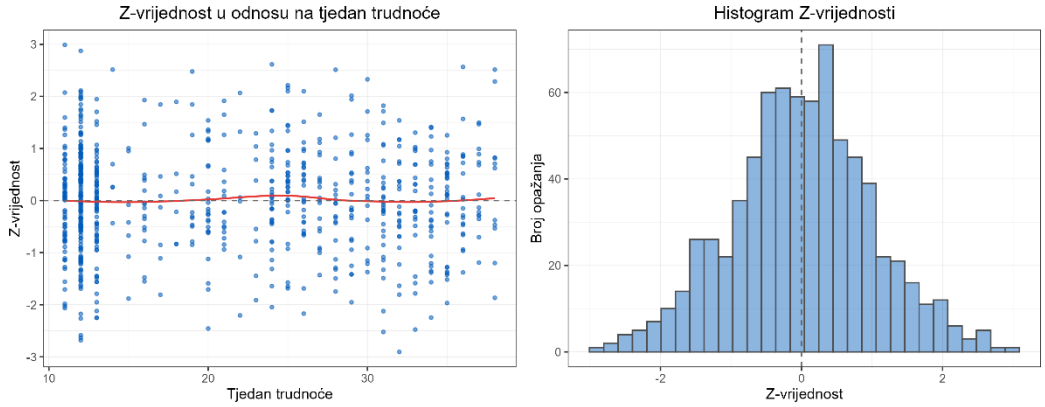
Broj limfocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan vrijednosti broja limfocita je linearan tijekom trudnoće uz relativno stabilno rasipanje. Oblik raspodjele u cjelini je stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja za broj limfocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 39. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti, a raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 40. i 41.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 23.



Slika 39. Kontinuirana referentna krivulja broja limfocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja limfocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 40. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj limfocita.



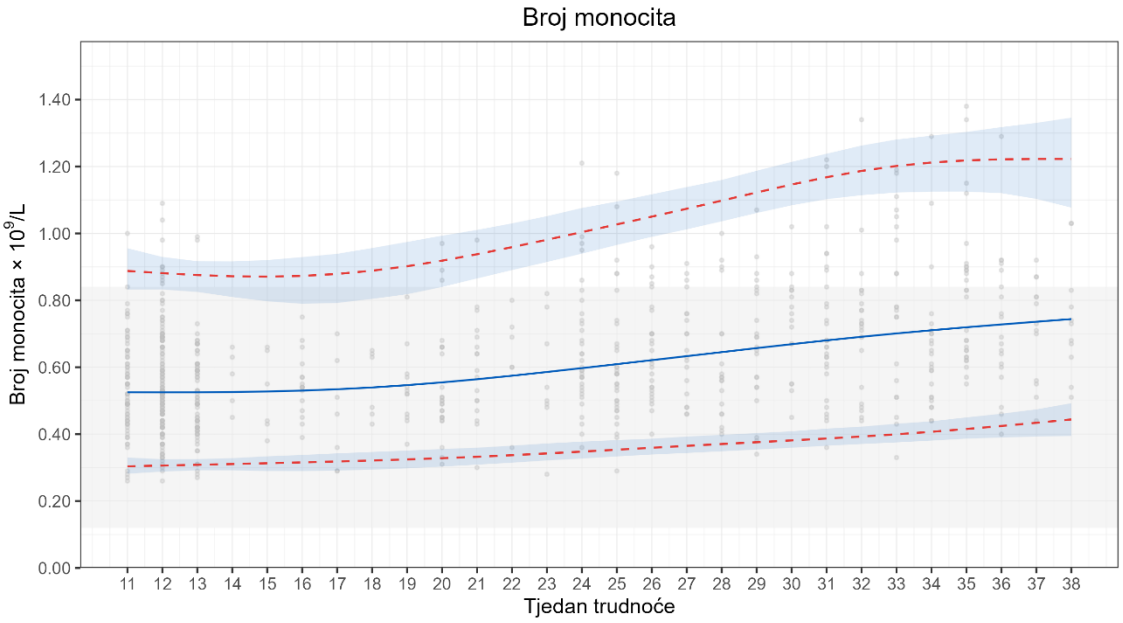
Slika 41. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj limfocita.

Tablica 23. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj limfocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

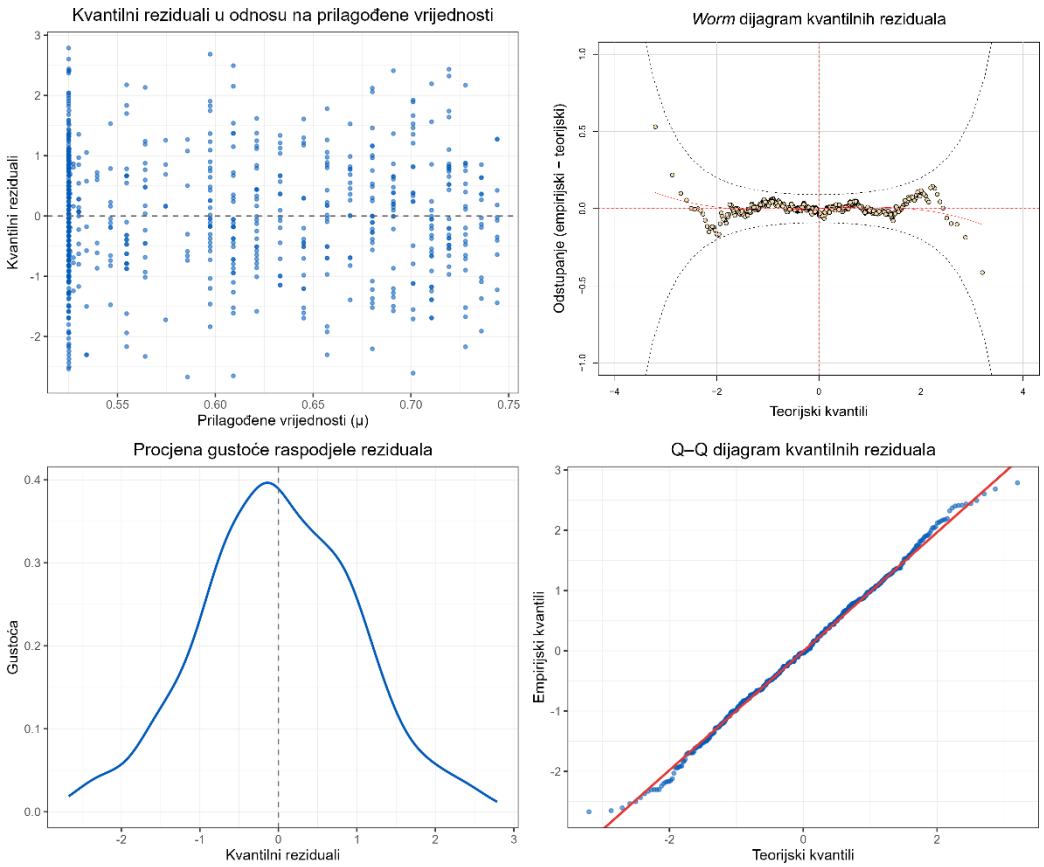
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	1,65 (1,58 – 1,70)	1,02 (0,96 – 1,08)	2,70 (2,51 – 2,92)
12	1,65 (1,60 – 1,69)	1,02 (0,97 – 1,07)	2,72 (2,55 – 2,89)
13	1,65 (1,60 – 1,70)	1,03 (0,98 – 1,07)	2,74 (2,57 – 2,89)
14	1,66 (1,59 – 1,71)	1,03 (0,98 – 1,08)	2,76 (2,57 – 2,90)
15	1,66 (1,58 – 1,71)	1,04 (0,99 – 1,09)	2,78 (2,56 – 2,94)
16	1,67 (1,59 – 1,73)	1,05 (0,99 – 1,10)	2,79 (2,56 – 2,97)
17	1,67 (1,59 – 1,74)	1,05 (1,00 – 1,11)	2,81 (2,57 – 3,00)
18	1,68 (1,61 – 1,75)	1,06 (1,01 – 1,12)	2,82 (2,57 – 3,02)
19	1,68 (1,62 – 1,76)	1,06 (1,02 – 1,14)	2,83 (2,60 – 3,04)
20	1,69 (1,64 – 1,78)	1,07 (1,02 – 1,15)	2,84 (2,63 – 3,05)
21	1,69 (1,65 – 1,79)	1,07 (1,03 – 1,16)	2,84 (2,64 – 3,06)
22	1,70 (1,66 – 1,80)	1,08 (1,03 – 1,16)	2,83 (2,65 – 3,06)
23	1,70 (1,67 – 1,81)	1,08 (1,04 – 1,17)	2,83 (2,66 – 3,06)
24	1,70 (1,67 – 1,82)	1,08 (1,04 – 1,18)	2,82 (2,66 – 3,05)
25	1,71 (1,68 – 1,82)	1,08 (1,04 – 1,18)	2,81 (2,67 – 3,05)
26	1,71 (1,68 – 1,82)	1,08 (1,04 – 1,17)	2,81 (2,66 – 3,02)
27	1,72 (1,68 – 1,80)	1,08 (1,04 – 1,16)	2,80 (2,66 – 2,99)
28	1,72 (1,67 – 1,79)	1,07 (1,02 – 1,14)	2,80 (2,65 – 2,97)
29	1,73 (1,66 – 1,78)	1,07 (1,01 – 1,13)	2,80 (2,63 – 2,95)
30	1,73 (1,64 – 1,78)	1,06 (0,99 – 1,12)	2,81 (2,61 – 2,94)
31	1,74 (1,63 – 1,78)	1,05 (0,97 – 1,11)	2,81 (2,58 – 2,94)
32	1,74 (1,61 – 1,79)	1,05 (0,96 – 1,11)	2,82 (2,56 – 2,95)
33	1,75 (1,61 – 1,79)	1,04 (0,94 – 1,11)	2,84 (2,57 – 2,96)
34	1,75 (1,63 – 1,80)	1,03 (0,94 – 1,11)	2,86 (2,58 – 2,99)
35	1,75 (1,66 – 1,81)	1,02 (0,94 – 1,11)	2,88 (2,60 – 3,05)
36	1,76 (1,68 – 1,87)	1,01 (0,93 – 1,13)	2,91 (2,61 – 3,14)
37	1,76 (1,68 – 1,98)	1,00 (0,91 – 1,17)	2,95 (2,60 – 3,29)
38	1,77 (1,68 – 2,13)	0,99 (0,89 – 1,24)	2,98 (2,57 – 3,51)

4.2.13. Monociti

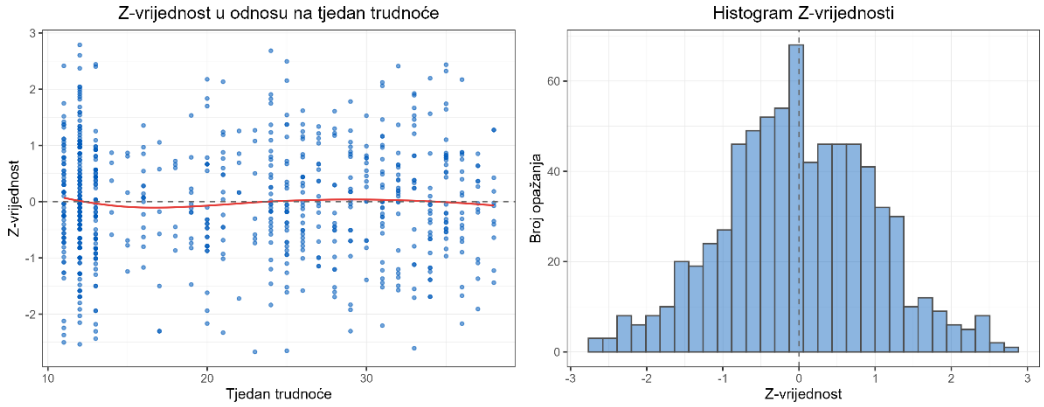
Broj monocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=733) (tablica 10.). Medijan broja monocita pokazuje blagi nelinearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje se umjereno povećava u trećem tromjesečju zbog širenja gornjeg repa raspodjele prema višim percentilima. Posljedično raspodjela broja monocita postaje blago pozitivno asimetrična u kasnijim tjednima trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja broja monocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 42. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 43. i 44.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za broj monocita kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 24.



Slika 42. Kontinuirana referentna krivulja broja monocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja monocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 43. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj monocita.



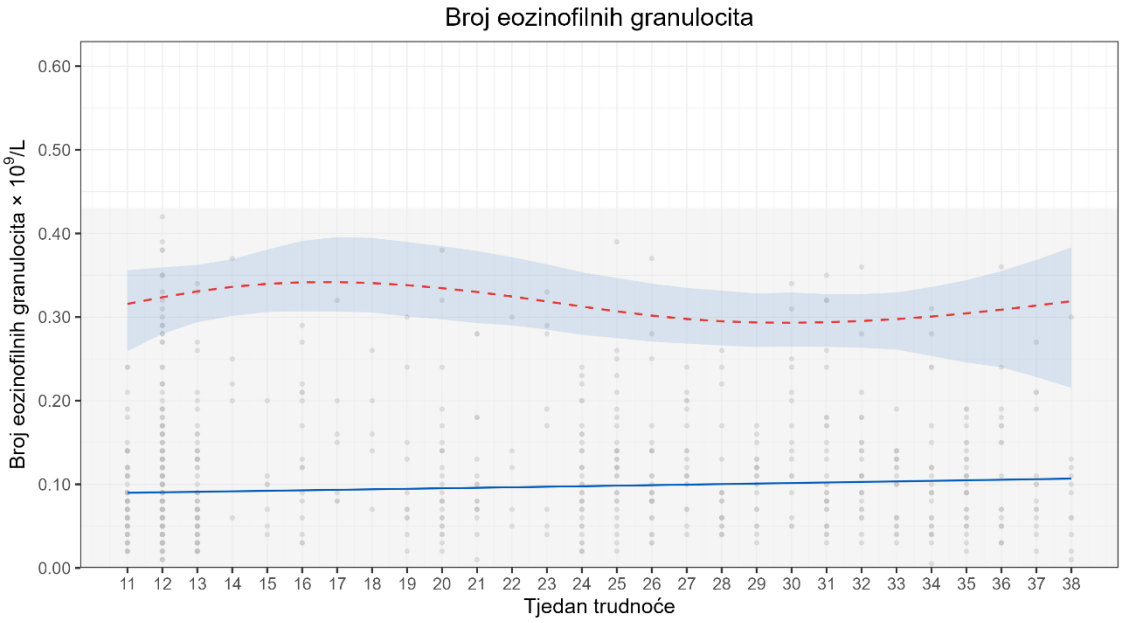
Slika 44. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj monocita.

Tablica 24. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj monocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

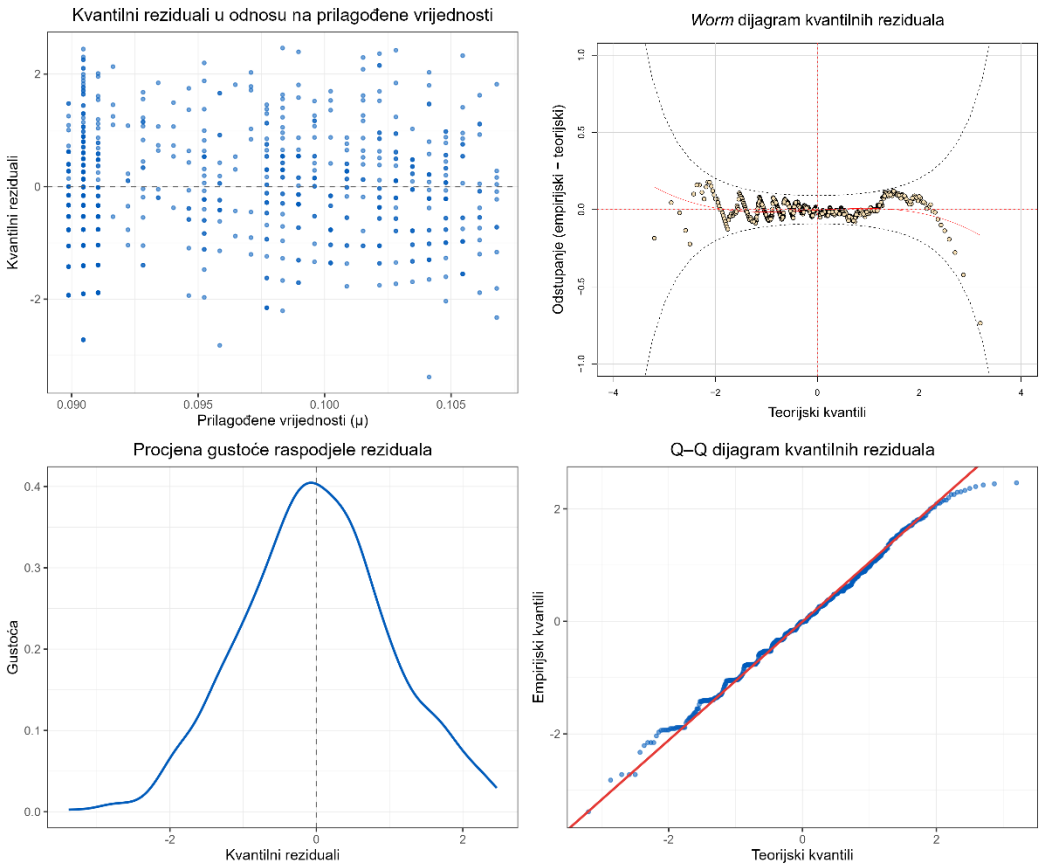
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	0,53 (0,50 – 0,55)	0,30 (0,28 – 0,33)	0,89 (0,83 – 0,96)
12	0,53 (0,51 – 0,54)	0,31 (0,29 – 0,32)	0,88 (0,83 – 0,93)
13	0,53 (0,51 – 0,54)	0,31 (0,29 – 0,33)	0,88 (0,83 – 0,92)
14	0,53 (0,50 – 0,54)	0,31 (0,29 – 0,33)	0,87 (0,81 – 0,92)
15	0,53 (0,49 – 0,55)	0,31 (0,29 – 0,33)	0,87 (0,80 – 0,92)
16	0,53 (0,49 – 0,55)	0,32 (0,29 – 0,34)	0,87 (0,79 – 0,93)
17	0,53 (0,50 – 0,56)	0,32 (0,29 – 0,34)	0,88 (0,79 – 0,94)
18	0,54 (0,50 – 0,57)	0,32 (0,29 – 0,35)	0,89 (0,80 – 0,96)
19	0,55 (0,51 – 0,58)	0,32 (0,30 – 0,35)	0,90 (0,82 – 0,97)
20	0,55 (0,52 – 0,58)	0,33 (0,30 – 0,36)	0,92 (0,84 – 0,99)
21	0,56 (0,53 – 0,59)	0,33 (0,31 – 0,36)	0,94 (0,87 – 1,01)
22	0,57 (0,55 – 0,60)	0,34 (0,31 – 0,37)	0,96 (0,89 – 1,03)
23	0,59 (0,56 – 0,61)	0,34 (0,32 – 0,37)	0,98 (0,91 – 1,05)
24	0,60 (0,58 – 0,63)	0,35 (0,33 – 0,38)	1,00 (0,94 – 1,08)
25	0,61 (0,59 – 0,64)	0,35 (0,33 – 0,38)	1,03 (0,97 – 1,10)
26	0,62 (0,60 – 0,65)	0,36 (0,34 – 0,39)	1,05 (0,99 – 1,12)
27	0,63 (0,61 – 0,66)	0,36 (0,34 – 0,39)	1,07 (1,01 – 1,14)
28	0,65 (0,62 – 0,67)	0,37 (0,35 – 0,40)	1,10 (1,04 – 1,16)
29	0,66 (0,63 – 0,69)	0,38 (0,35 – 0,40)	1,12 (1,06 – 1,19)
30	0,67 (0,64 – 0,70)	0,38 (0,36 – 0,41)	1,15 (1,08 – 1,21)
31	0,68 (0,65 – 0,71)	0,39 (0,37 – 0,42)	1,17 (1,10 – 1,24)
32	0,69 (0,66 – 0,73)	0,39 (0,37 – 0,42)	1,19 (1,11 – 1,26)
33	0,70 (0,67 – 0,74)	0,40 (0,38 – 0,43)	1,20 (1,12 – 1,28)
34	0,71 (0,68 – 0,75)	0,41 (0,38 – 0,44)	1,21 (1,12 – 1,29)
35	0,72 (0,69 – 0,76)	0,42 (0,39 – 0,45)	1,22 (1,13 – 1,30)
36	0,73 (0,69 – 0,76)	0,42 (0,39 – 0,46)	1,22 (1,12 – 1,32)
37	0,74 (0,69 – 0,78)	0,43 (0,39 – 0,47)	1,22 (1,10 – 1,33)
38	0,74 (0,68 – 0,79)	0,44 (0,39 – 0,49)	1,22 (1,08 – 1,35)

4.2.14. Eozinofilni granulociti

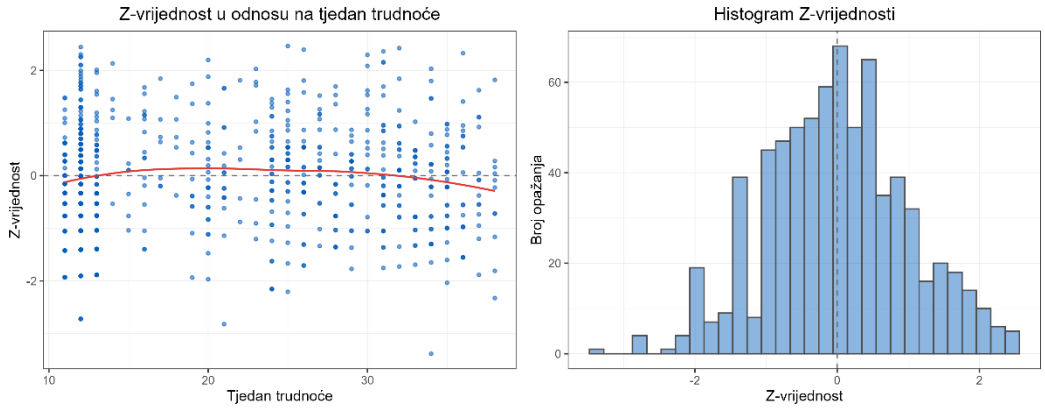
Broj eozinofilnih granulocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz epsilon korekciju i BCPEo raspodjelu (N=723) (tablica 10.). Medijan broja eozinofilnih granulocita pokazuje vrlo blagi linearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje je umjereno u početku trudnoće, smanjuje se u sredini te ponovno blago povećava na samom kraju trudnoće. Raspodjela broja eozinofilnih granulocita pozitivno je asimetrična kroz cijelo trajanje trudnoće te je naglasak stavljen na gornji percentil budući donja granica referentnog raspona nema kliničko značenje. Kontinuirana referentna krivulja 97,5. percentila za broj eozinofilnih granulocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 45. Pokrivenost medijana i 97,5 percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Prikaz donjih kvantila odgovara većem broju diskretnih i niskih vrijednosti broja eozinofilnih granulocita. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična uz blagi pomak ka pozitivnim Z-vrijednostima, ali bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 46. i 47.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za broj eozinofilnih granulocita kroz cijeli raspon trudnoće. Vrijednosti 97,5. percentile s pripadajućim intervalom pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazan je u tablici 25.



Slika 45. Kontinuirana referentna krivulja broja eozinofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja eozinofilnih granulocita prikazan je plavom punom linijom; 97,5. percentila prikazana je crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčan je plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 46. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj eozinofilnih granulocita.



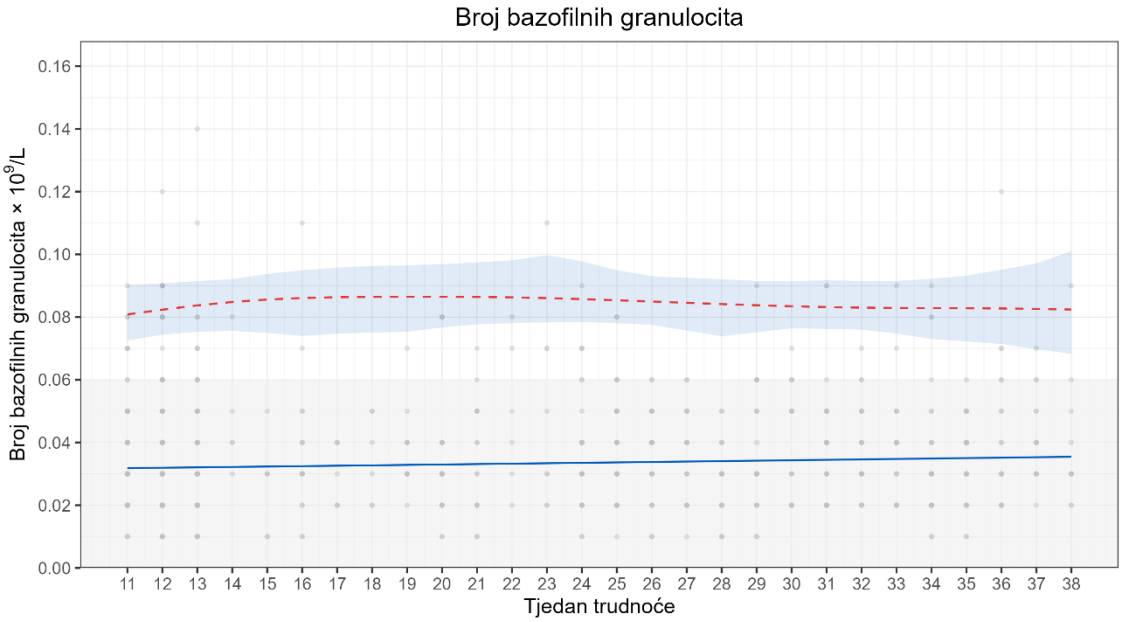
Slika 47. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj eozinofilnih granulocita.

Tablica 25. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj eozinofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

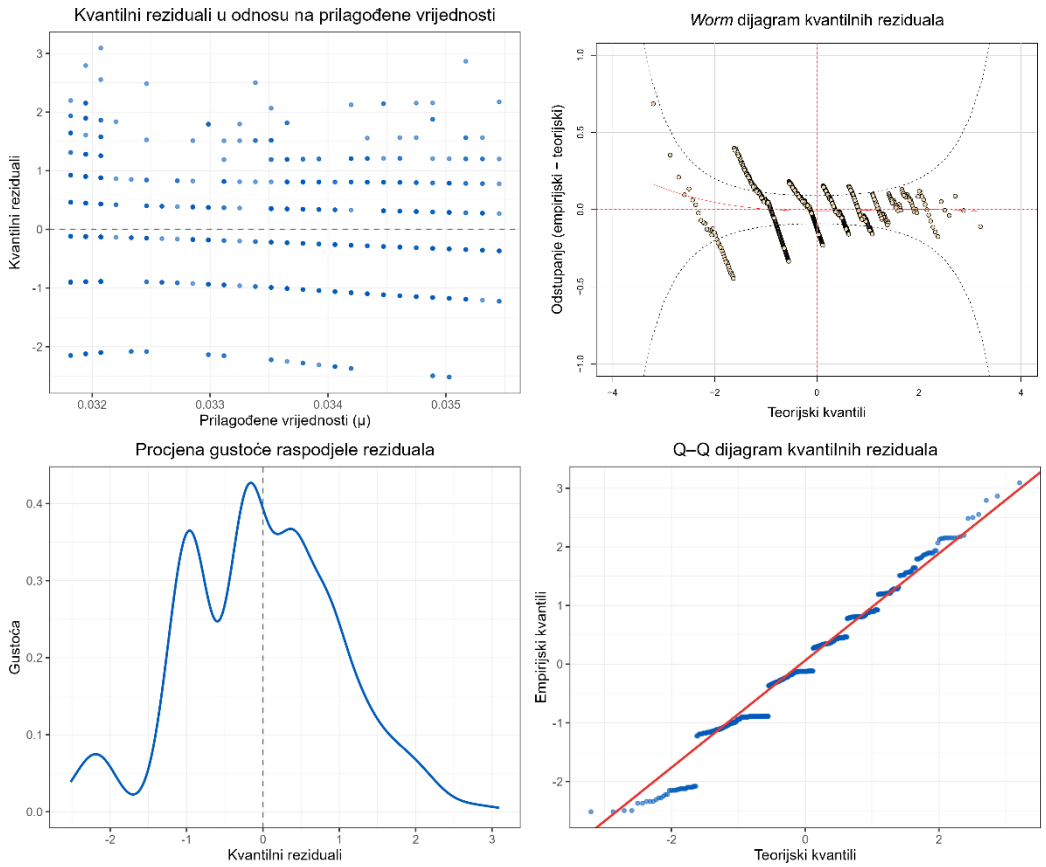
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	0,09 (0,08 – 0,10)	0,32 (0,26 – 0,36)
12	0,09 (0,08 – 0,10)	0,32 (0,28 – 0,36)
13	0,09 (0,08 – 0,10)	0,33 (0,29 – 0,36)
14	0,09 (0,09 – 0,10)	0,34 (0,30 – 0,37)
15	0,09 (0,09 – 0,11)	0,34 (0,31 – 0,38)
16	0,09 (0,09 – 0,11)	0,34 (0,31 – 0,39)
17	0,09 (0,09 – 0,11)	0,34 (0,31 – 0,40)
18	0,09 (0,09 – 0,11)	0,34 (0,31 – 0,39)
19	0,09 (0,09 – 0,12)	0,34 (0,30 – 0,39)
20	0,10 (0,09 – 0,12)	0,33 (0,30 – 0,38)
21	0,10 (0,09 – 0,12)	0,33 (0,29 – 0,38)
22	0,10 (0,09 – 0,12)	0,32 (0,29 – 0,37)
23	0,10 (0,09 – 0,12)	0,32 (0,28 – 0,36)
24	0,10 (0,09 – 0,12)	0,31 (0,28 – 0,35)
25	0,10 (0,09 – 0,12)	0,31 (0,27 – 0,35)
26	0,10 (0,09 – 0,12)	0,30 (0,27 – 0,34)
27	0,10 (0,09 – 0,12)	0,30 (0,27 – 0,33)
28	0,10 (0,09 – 0,11)	0,29 (0,27 – 0,33)
29	0,10 (0,09 – 0,11)	0,29 (0,26 – 0,33)
30	0,10 (0,09 – 0,11)	0,29 (0,26 – 0,33)
31	0,10 (0,09 – 0,11)	0,29 (0,26 – 0,33)
32	0,10 (0,09 – 0,11)	0,30 (0,26 – 0,33)
33	0,10 (0,09 – 0,11)	0,30 (0,26 – 0,33)
34	0,10 (0,09 – 0,11)	0,30 (0,25 – 0,34)
35	0,10 (0,09 – 0,11)	0,30 (0,25 – 0,34)
36	0,11 (0,08 – 0,11)	0,31 (0,24 – 0,35)
37	0,11 (0,08 – 0,12)	0,31 (0,23 – 0,37)
38	0,11 (0,07 – 0,12)	0,32 (0,22 – 0,38)

4.2.15. Bazofilni granulociti

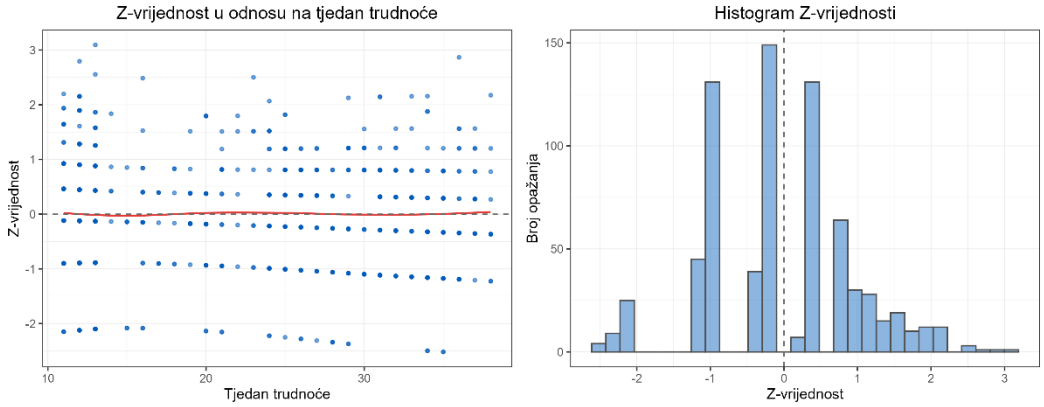
Broj bazofilnih granulocita je prema tjednu trudnoće modeliran primjenom GAMLSS modela uz epsilon korekciju i BCTo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan broja bazofilnih granulocita pokazuje vrlo blagi linearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje i oblik raspodijele ostaju relativno stabilno tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja 97,5. percentila za broj bazofilnih granulocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 48. Pokrivenost 97,5. percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje izraženija odstupanja kvantilnih reziduala u nižim kvantilima koji su posljedica većeg broja ponavljajućih, diskretnih i niskih vrijednosti, dok je gornji rep unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti pokazuje veću ujednačenost u području pozitivnih Z-vrijednosti što je prihvatljivo obzirom je za broj bazofilnih granulocita klinički značajna gornja granica referentnog raspona (slike 49. i 50.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za broj bazofilnih granulocita kroz cijeli raspon trudnoće. Vrijednosti 97,5. percentile s pripadajućim intervalom pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazan je u tablici 26.



Slika 48. Kontinuirana referentna krivulja broja bazofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja bazofilnih granulocita prikazan je plavom punom linijom; 97,5. percentila prikazana je crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčan je plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 49. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj bazofilnih granulocita.



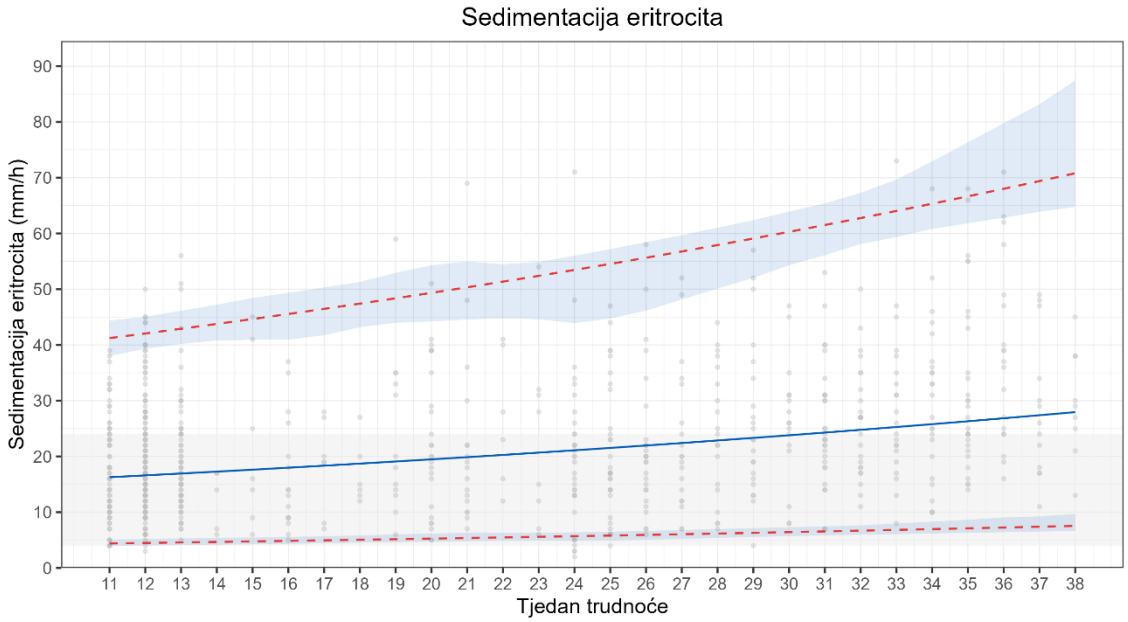
Slika 50. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj bazofilnih granulocita.

Tablica 26. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj bazofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

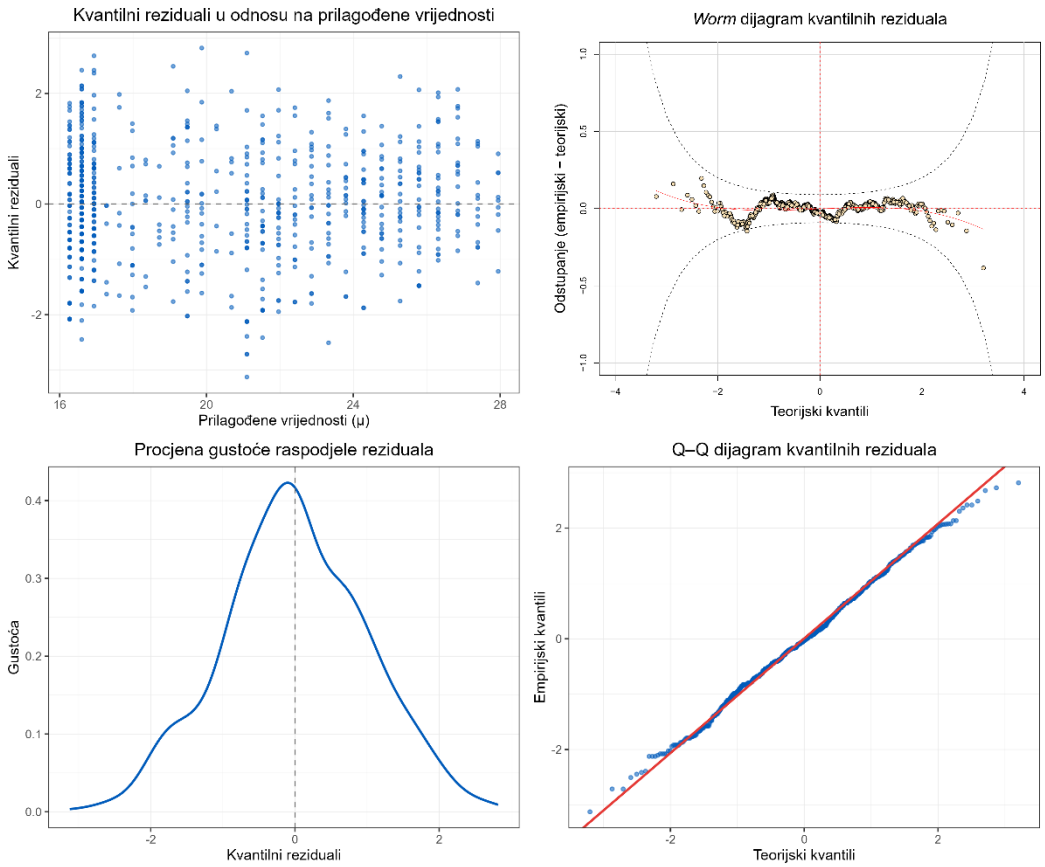
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	0,03 (0,03 – 0,03)	0,08 (0,07 – 0,09)
12	0,03 (0,03 – 0,03)	0,08 (0,07 – 0,09)
13	0,03 (0,03 – 0,03)	0,08 (0,08 – 0,09)
14	0,03 (0,03 – 0,03)	0,08 (0,08 – 0,09)
15	0,03 (0,03 – 0,03)	0,09 (0,07 – 0,09)
16	0,03 (0,03 – 0,03)	0,09 (0,07 – 0,09)
17	0,03 (0,03 – 0,03)	0,09 (0,07 – 0,10)
18	0,03 (0,03 – 0,03)	0,09 (0,08 – 0,10)
19	0,03 (0,03 – 0,03)	0,09 (0,08 – 0,10)
20	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,10)
21	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,10)
22	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,10)
23	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,10)
24	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,10)
25	0,03 (0,03 – 0,04)	0,09 (0,08 – 0,09)
26	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
27	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
28	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,09)
29	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
30	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
31	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
32	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,08 – 0,09)
33	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,09)
34	0,03 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,09)
35	0,04 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,09)
36	0,04 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,10)
37	0,04 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,10)
38	0,04 (0,03 – 0,04)	0,08 (0,07 – 0,10)

4.2.16. Sedimentacija eritrocita

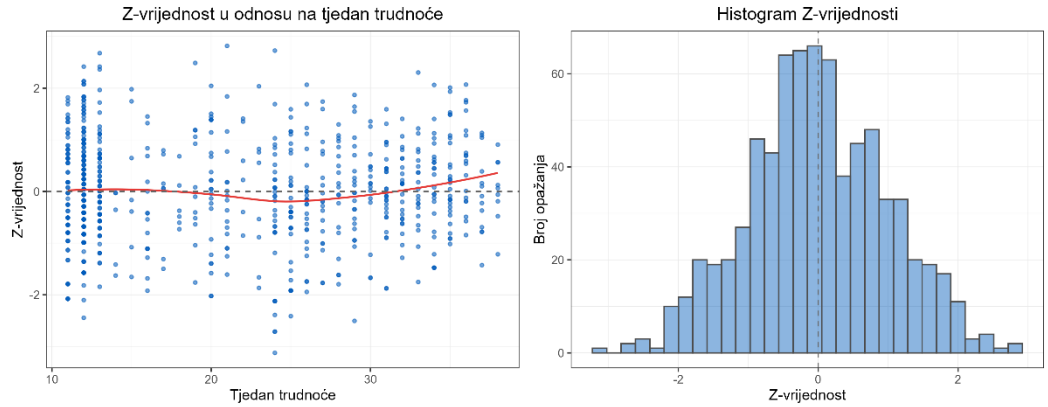
Sedimentacija eritrocita je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan sedimentacije eritrocita pokazuje izraženi linearni porast tijekom trudnoće koje prati i linearno povećanje rasipanja. Raspodjela sedimentacije eritrocita pokazuje postupno povećanje asimetrije prema gornjim percentilima tijekom trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za granice referentnog raspona odražava povećanu nesigurnost procjene u području lokalne varijabilnosti podataka, ali bez utjecaja na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja za sedimentaciju eritrocita prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 51. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 52. i 53.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 27.



Slika 51. Kontinuirana referentna krivulja sedimentacije eritrocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti sedimentacije eritrocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 52. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za sedimentaciju eritrocita.



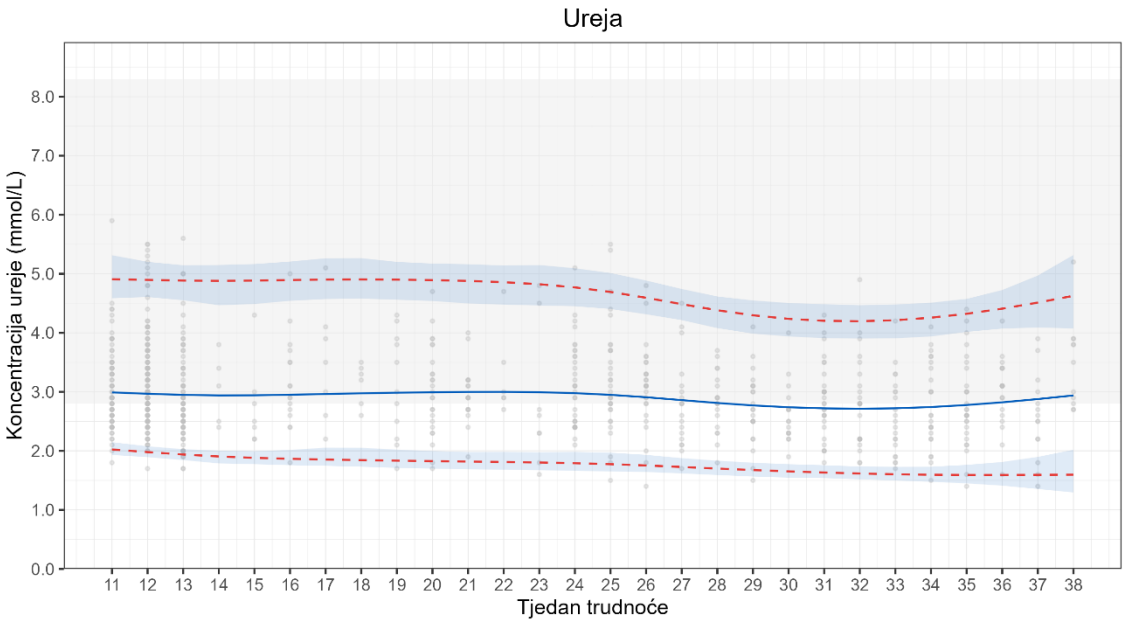
Slika 53. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za sedimentaciju eritrocita.

Tablica 27. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za sedimentaciju eritrocita (mm/h) prema tjednu trudnoće.

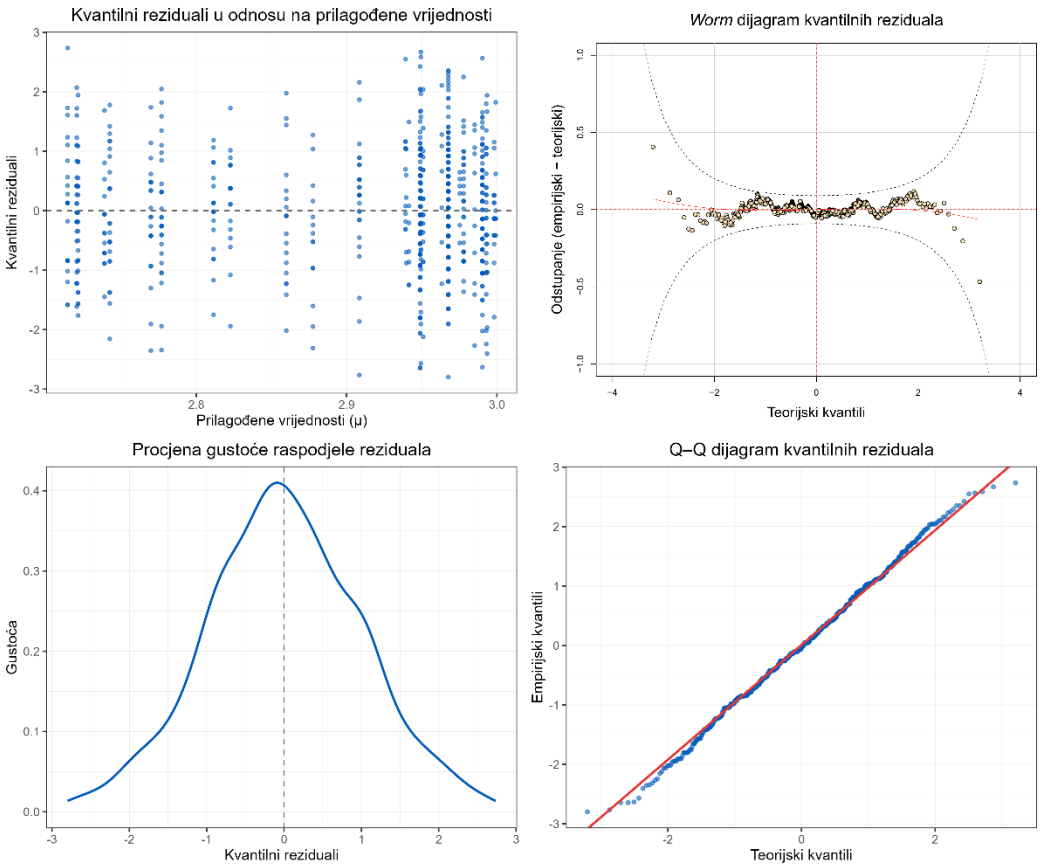
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	16 (15 – 18)	4 (4 – 5)	41 (38 – 44)
12	17 (16 – 18)	4 (4 – 5)	42 (39 – 45)
13	17 (16 – 18)	5 (4 – 5)	43 (40 – 46)
14	17 (16 – 19)	5 (4 – 5)	44 (41 – 47)
15	18 (16 – 19)	5 (4 – 5)	45 (41 – 48)
16	18 (17 – 20)	5 (4 – 6)	46 (41 – 49)
17	18 (17 – 20)	5 (4 – 6)	46 (42 – 50)
18	19 (17 – 20)	5 (5 – 6)	47 (43 – 51)
19	19 (18 – 21)	5 (5 – 6)	48 (44 – 53)
20	19 (18 – 22)	5 (5 – 6)	49 (44 – 54)
21	20 (18 – 22)	5 (5 – 6)	50 (45 – 55)
22	20 (18 – 22)	5 (5 – 6)	51 (45 – 54)
23	21 (18 – 22)	6 (5 – 6)	52 (45 – 55)
24	21 (18 – 22)	6 (5 – 6)	53 (44 – 56)
25	22 (18 – 22)	6 (5 – 6)	55 (45 – 57)
26	22 (18 – 23)	6 (5 – 7)	56 (46 – 58)
27	22 (19 – 23)	6 (5 – 7)	57 (48 – 60)
28	23 (20 – 24)	6 (5 – 7)	58 (50 – 61)
29	23 (21 – 25)	6 (6 – 7)	59 (52 – 62)
30	24 (22 – 25)	6 (6 – 7)	60 (54 – 64)
31	24 (23 – 26)	7 (6 – 7)	62 (56 – 65)
32	25 (23 – 26)	7 (6 – 8)	63 (58 – 67)
33	25 (24 – 27)	7 (6 – 8)	64 (59 – 70)
34	26 (24 – 29)	7 (6 – 8)	65 (61 – 73)
35	26 (25 – 30)	7 (6 – 9)	67 (62 – 76)
36	27 (25 – 31)	7 (6 – 9)	68 (63 – 80)
37	27 (26 – 33)	7 (7 – 9)	69 (64 – 83)
38	28 (26 – 34)	8 (7 – 10)	71 (65 – 87)

4.2.17. Ureja

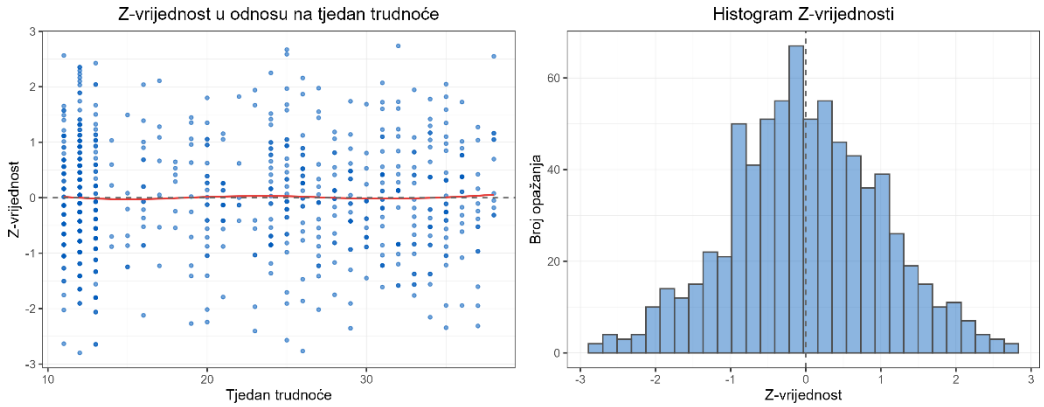
Koncentracija ureje je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=738) (tablica 10.). Medijan i rasipanje koncentracije ureje pokazuju vrlo blage nelinearne promjene tijekom trudnoće s diskretnim smanjenjem koncentracije nakon 27. tjedna trudnoće te blagim porastom pred sam kraj trudnoće. Raspodjela koncentracije ureje stabilna je tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ureje prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 54. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago smanjeni udio opažanja ispod gornje (97,5.) percentile, što upućuje na manju nestabilnost u gornjem repu distribucije (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 55. i 56.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju ureje kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 28.



Slika 54. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ureje prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ureje prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 55. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ureju.



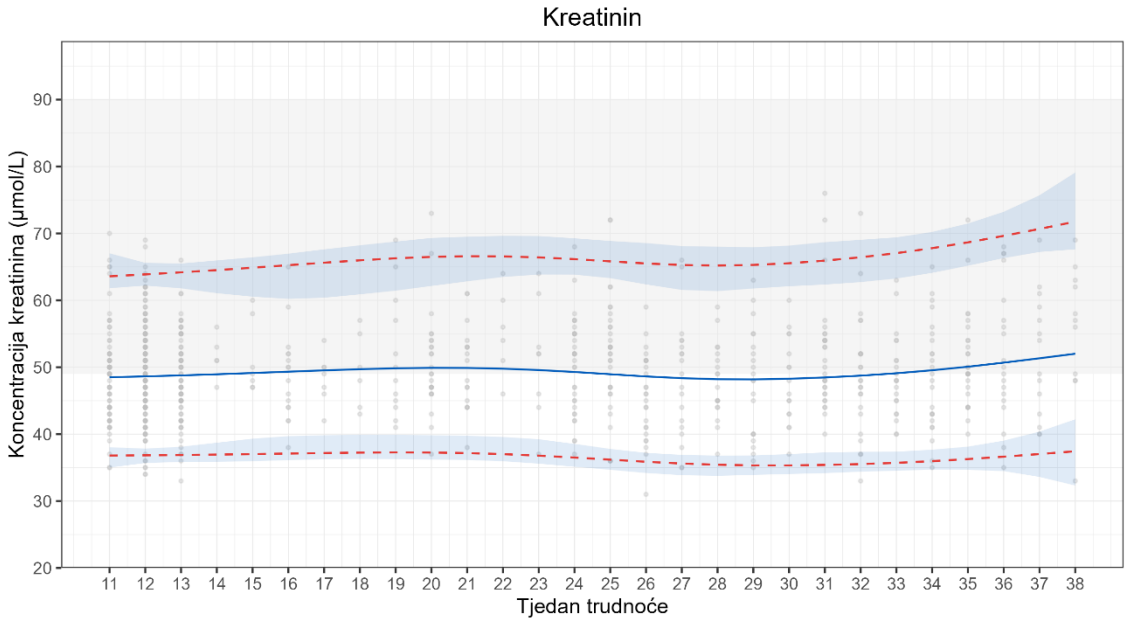
Slika 56. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ureju.

Tablica 28. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ureje (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

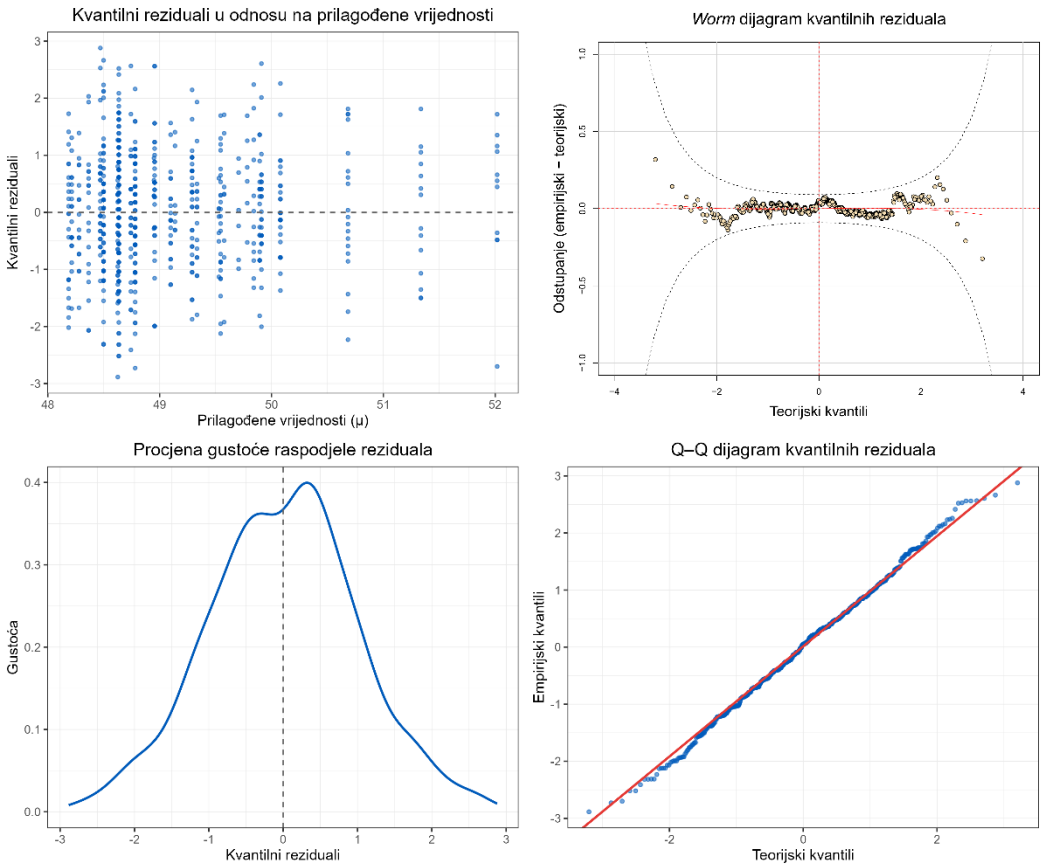
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	3,0 (2,9 – 3,1)	2,0 (1,9 – 2,1)	4,9 (4,6 – 5,3)
12	3,0 (2,9 – 3,1)	2,0 (1,9 – 2,1)	4,9 (4,6 – 5,2)
13	2,9 (2,8 – 3,0)	1,9 (1,8 – 2,0)	4,9 (4,6 – 5,1)
14	2,9 (2,7 – 3,0)	1,9 (1,8 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,1)
15	2,9 (2,8 – 3,1)	1,9 (1,8 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,2)
16	3,0 (2,8 – 3,1)	1,9 (1,8 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,2)
17	3,0 (2,8 – 3,2)	1,9 (1,7 – 2,1)	4,9 (4,6 – 5,3)
18	3,0 (2,8 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,1)	4,9 (4,6 – 5,3)
19	3,0 (2,8 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,9 (4,6 – 5,2)
20	3,0 (2,8 – 3,1)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,2)
21	3,0 (2,8 – 3,1)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,2)
22	3,0 (2,8 – 3,1)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,9 (4,5 – 5,1)
23	3,0 (2,8 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,8 (4,5 – 5,1)
24	3,0 (2,8 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,8 (4,5 – 5,1)
25	2,9 (2,8 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,0)	4,7 (4,4 – 5,0)
26	2,9 (2,8 – 3,1)	1,8 (1,6 – 1,9)	4,6 (4,3 – 4,9)
27	2,9 (2,8 – 3,0)	1,7 (1,6 – 1,9)	4,5 (4,2 – 4,7)
28	2,8 (2,7 – 2,9)	1,7 (1,6 – 1,8)	4,4 (4,1 – 4,6)
29	2,8 (2,6 – 2,9)	1,7 (1,6 – 1,8)	4,3 (4,0 – 4,5)
30	2,7 (2,6 – 2,9)	1,7 (1,5 – 1,8)	4,2 (3,9 – 4,5)
31	2,7 (2,6 – 2,9)	1,6 (1,5 – 1,8)	4,2 (3,9 – 4,5)
32	2,7 (2,6 – 2,9)	1,6 (1,5 – 1,7)	4,2 (3,9 – 4,5)
33	2,7 (2,6 – 2,9)	1,6 (1,5 – 1,7)	4,2 (3,9 – 4,5)
34	2,7 (2,6 – 2,9)	1,6 (1,5 – 1,7)	4,3 (3,9 – 4,5)
35	2,8 (2,6 – 2,9)	1,6 (1,4 – 1,8)	4,3 (4,0 – 4,6)
36	2,8 (2,7 – 3,0)	1,6 (1,4 – 1,8)	4,4 (4,1 – 4,7)
37	2,9 (2,7 – 3,1)	1,6 (1,4 – 1,9)	4,5 (4,1 – 5,0)
38	2,9 (2,7 – 3,4)	1,6 (1,3 – 2,0)	4,6 (4,1 – 5,3)

4.2.18. Kreatinin

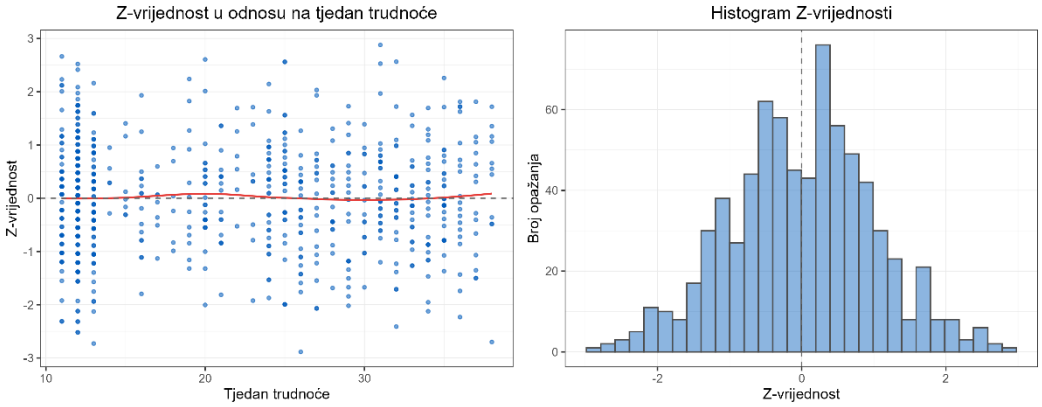
Koncentracija kreatinina je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan i rasipanje koncentracije kreatinina pokazuju blage nelinearne promjene tijekom trudnoće s diskretnim smanjenjem koncentracije u sredini trudnoće te postupnim porastom koncentracije i rasipanja u kasnijim tjednima. Raspodjela koncentracije kreatinina stabilna je tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kreatinina prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 57. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je sukladna teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 58. i 59.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju kreatinina kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 29.



Slika 57. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kreatinina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kreatinina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 58. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kreatinin.



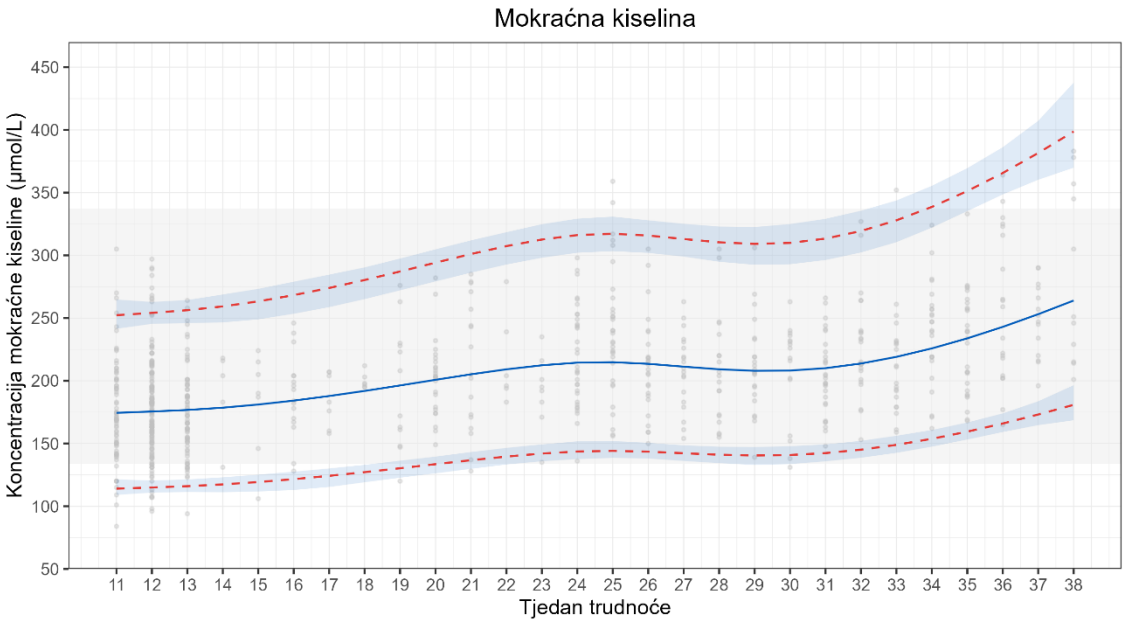
Slika 59. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kreatinin.

Tablica 29. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kreatinina (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

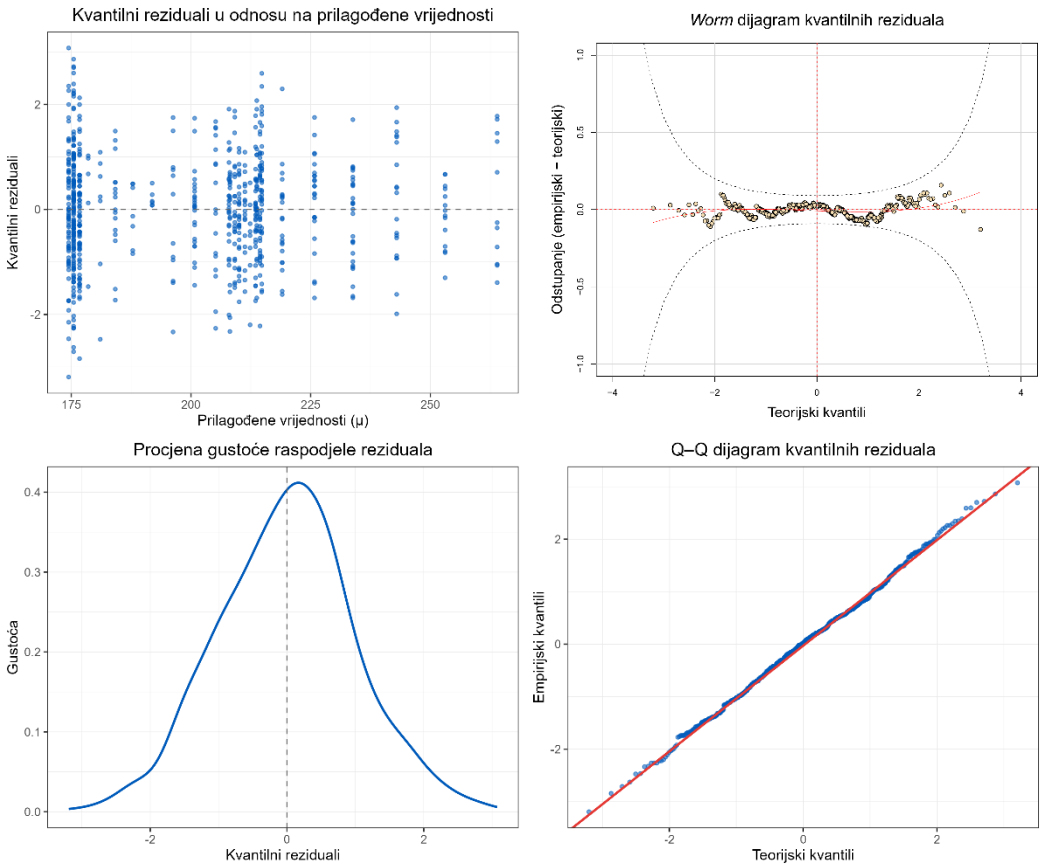
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	48 (47 – 50)	37 (35 – 38)	64 (62 – 67)
12	49 (48 – 49)	37 (36 – 38)	64 (62 – 66)
13	49 (48 – 49)	37 (36 – 38)	64 (62 – 66)
14	49 (48 – 50)	37 (36 – 39)	65 (61 – 66)
15	49 (48 – 50)	37 (36 – 39)	65 (61 – 66)
16	49 (48 – 50)	37 (36 – 40)	65 (60 – 67)
17	50 (48 – 51)	37 (36 – 40)	66 (60 – 68)
18	50 (48 – 51)	37 (36 – 40)	66 (61 – 68)
19	50 (49 – 51)	37 (36 – 40)	66 (61 – 69)
20	50 (49 – 52)	37 (36 – 40)	66 (62 – 69)
21	50 (49 – 52)	37 (36 – 40)	67 (63 – 69)
22	50 (49 – 52)	37 (36 – 40)	67 (64 – 70)
23	50 (49 – 52)	37 (36 – 39)	66 (64 – 70)
24	49 (48 – 51)	37 (35 – 39)	66 (64 – 69)
25	49 (48 – 50)	36 (35 – 38)	66 (63 – 69)
26	49 (47 – 50)	36 (34 – 37)	66 (62 – 69)
27	48 (46 – 50)	36 (34 – 37)	65 (62 – 68)
28	48 (46 – 50)	35 (34 – 37)	65 (61 – 68)
29	48 (46 – 50)	35 (34 – 37)	65 (62 – 68)
30	48 (47 – 50)	35 (34 – 37)	66 (62 – 68)
31	48 (47 – 50)	35 (34 – 37)	66 (62 – 69)
32	49 (47 – 50)	36 (34 – 37)	66 (63 – 69)
33	49 (48 – 50)	36 (35 – 37)	67 (63 – 69)
34	50 (48 – 51)	36 (35 – 38)	68 (64 – 70)
35	50 (49 – 51)	36 (35 – 38)	69 (65 – 71)
36	51 (49 – 53)	37 (34 – 39)	70 (66 – 73)
37	51 (49 – 54)	37 (34 – 40)	71 (67 – 76)
38	52 (49 – 56)	37 (32 – 42)	72 (68 – 79)

4.2.19. Mokraćna kiselina

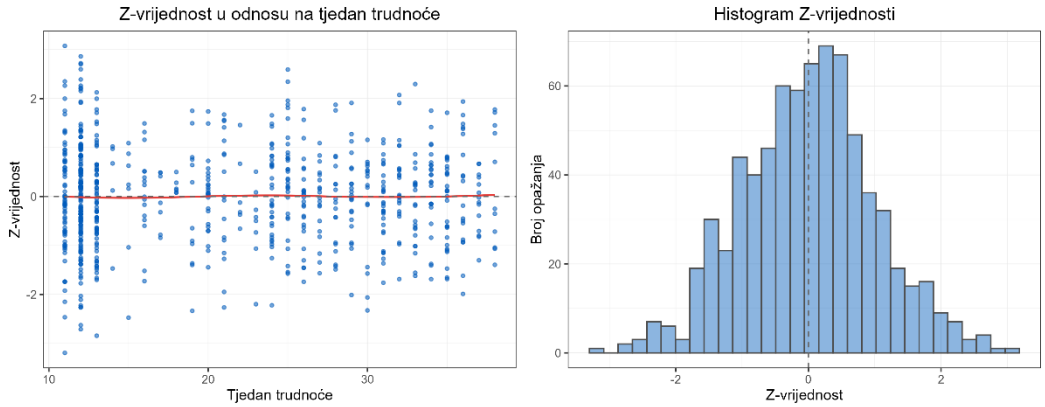
Koncentracija mokraćne kiseline je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan i rasipanje koncentracije mokraćne kiseline pokazuju izražene nelinearne promjene tijekom trudnoće s povećanjem koncentracije do sredine trudnoće koje slijedi diskretno smanjenje koncentracije te zatim ponovno izraženo povećanje koncentracije do kraja trudnoće. U kasnijim tjednima trudnoće raspodjela koncentracije mokraćne kiseline pokazuje diskretnu asimetriju prema pozitivnim vrijednostima uslijed produženja gornjeg repa raspodjele. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije mokraćne kiseline prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 60. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 61. i 62.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju mokraćne kiseline kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 30.



Slika 60. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije mokraćne kiseline prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije mokraćne kiseline prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 61. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za mokraćnu kiselinu.



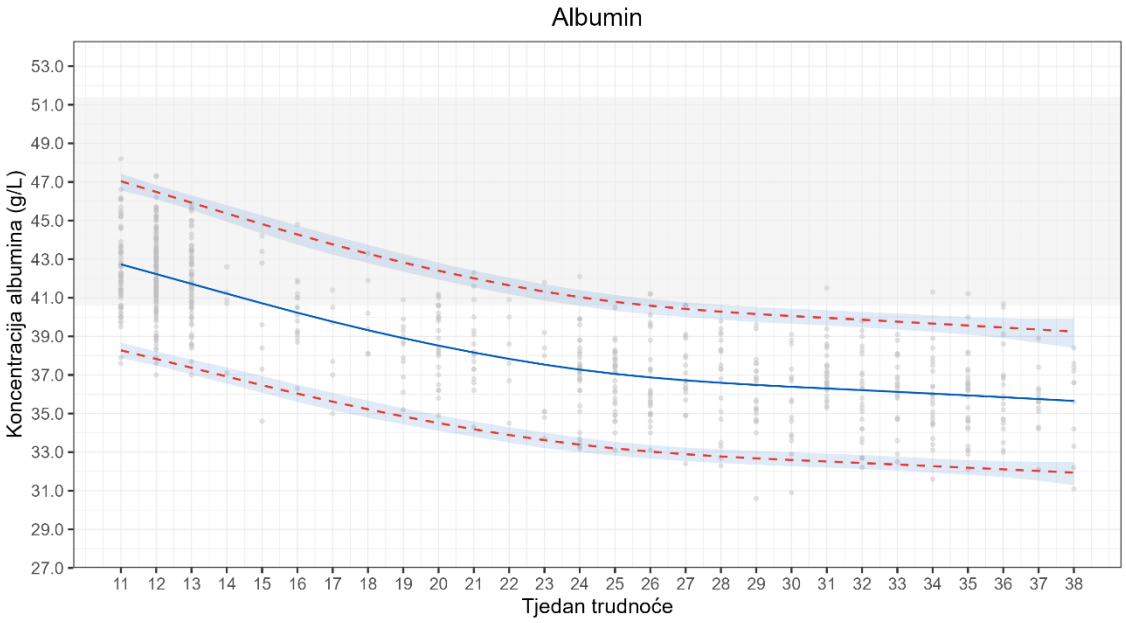
Slika 62. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za mokraćnu kiselinu.

Tablica 30. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju mokraćne kiseline (μmol/L) prema tjednu trudnoće.

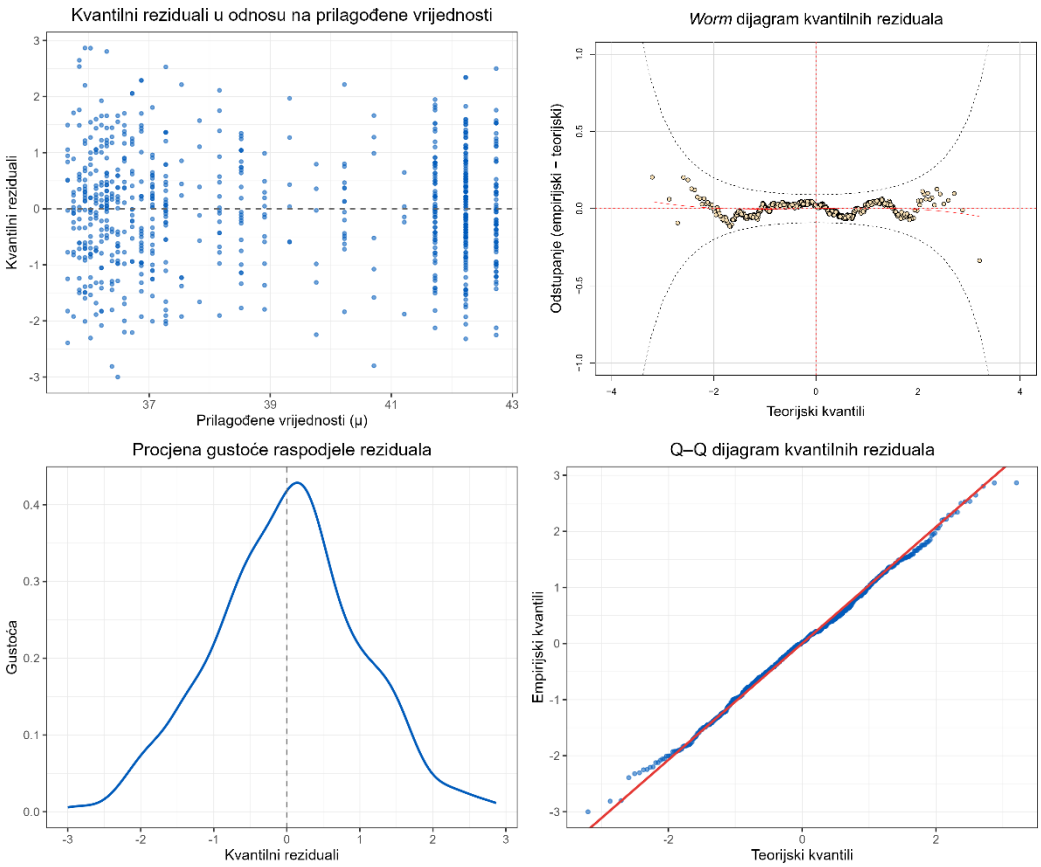
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	174 (168 – 182)	114 (109 – 121)	252 (242 – 265)
12	175 (170 – 180)	115 (111 – 120)	254 (245 – 263)
13	177 (171 – 182)	116 (111 – 121)	256 (246 – 264)
14	179 (172 – 184)	117 (111 – 123)	259 (247 – 269)
15	181 (174 – 187)	119 (112 – 125)	263 (249 – 273)
16	184 (177 – 191)	122 (113 – 127)	268 (253 – 279)
17	188 (181 – 195)	124 (115 – 130)	274 (259 – 285)
18	192 (184 – 199)	127 (119 – 133)	280 (265 – 290)
19	196 (188 – 204)	130 (123 – 136)	287 (272 – 297)
20	201 (193 – 209)	134 (126 – 140)	294 (279 – 305)
21	205 (197 – 214)	137 (130 – 143)	301 (286 – 312)
22	209 (201 – 218)	140 (133 – 146)	307 (293 – 318)
23	212 (205 – 222)	142 (136 – 149)	313 (298 – 325)
24	214 (207 – 225)	144 (138 – 152)	316 (302 – 329)
25	215 (208 – 225)	144 (139 – 152)	317 (303 – 331)
26	213 (207 – 222)	143 (138 – 151)	316 (302 – 328)
27	211 (205 – 218)	142 (136 – 148)	313 (299 – 325)
28	209 (202 – 215)	141 (134 – 147)	310 (295 – 323)
29	208 (200 – 215)	140 (133 – 147)	309 (293 – 322)
30	208 (200 – 216)	141 (134 – 148)	310 (293 – 325)
31	210 (203 – 217)	142 (136 – 149)	313 (296 – 329)
32	214 (207 – 221)	145 (139 – 152)	319 (302 – 336)
33	219 (212 – 226)	149 (143 – 156)	328 (311 – 344)
34	226 (219 – 233)	154 (148 – 161)	339 (322 – 355)
35	234 (226 – 243)	159 (153 – 167)	351 (335 – 369)
36	243 (232 – 255)	166 (159 – 174)	366 (349 – 386)
37	253 (238 – 270)	173 (165 – 184)	382 (360 – 407)
38	264 (244 – 292)	181 (169 – 196)	399 (370 – 438)

4.2.20. Albumin

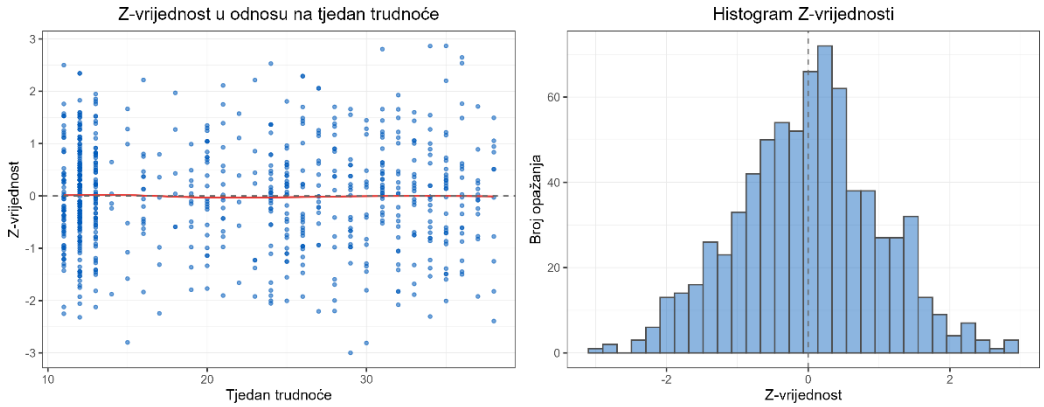
Koncentracija albumina je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan koncentracije albumina pokazuje izražen nelinearni pad tijekom trudnoće. Rasipanje koncentracije albumina prati dinamiku medijana te ostaje stabilno kroz cijelo razdoblje trudnoće. Oblik raspodjele koncentracije albumina također je stabilan tijekom cijele trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije albumina prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 63. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 64. i 65.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju albumina kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 31.



Slika 63. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije albumina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije albumina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 64. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za albumin.



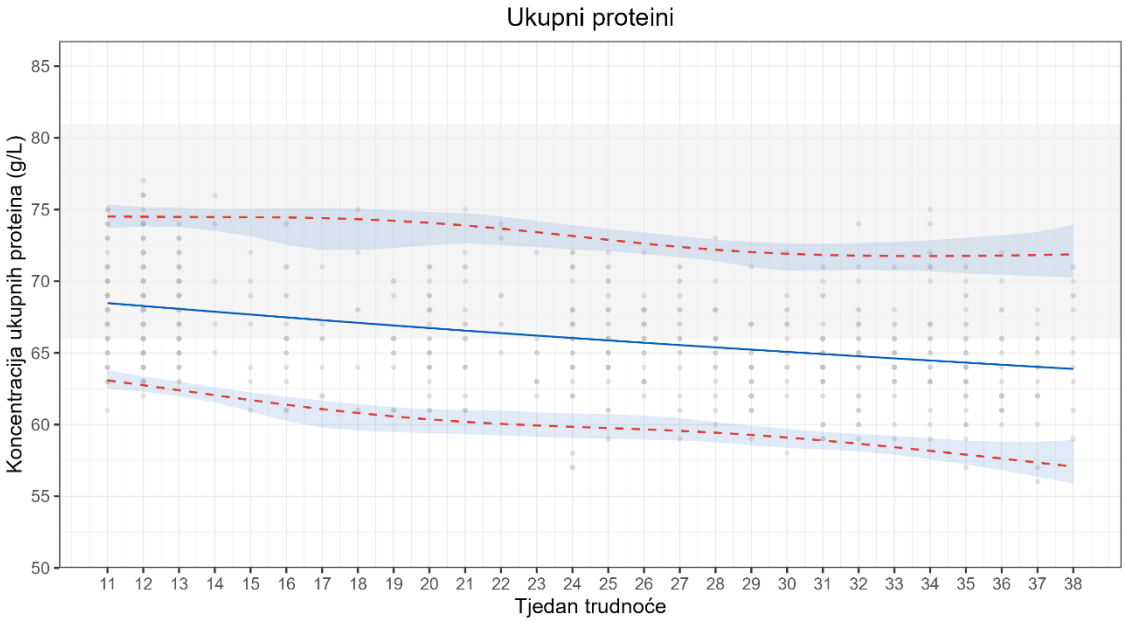
Slika 65. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za albumin.

Tablica 31. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju albumina (g/L) prema tjednu trudnoće.

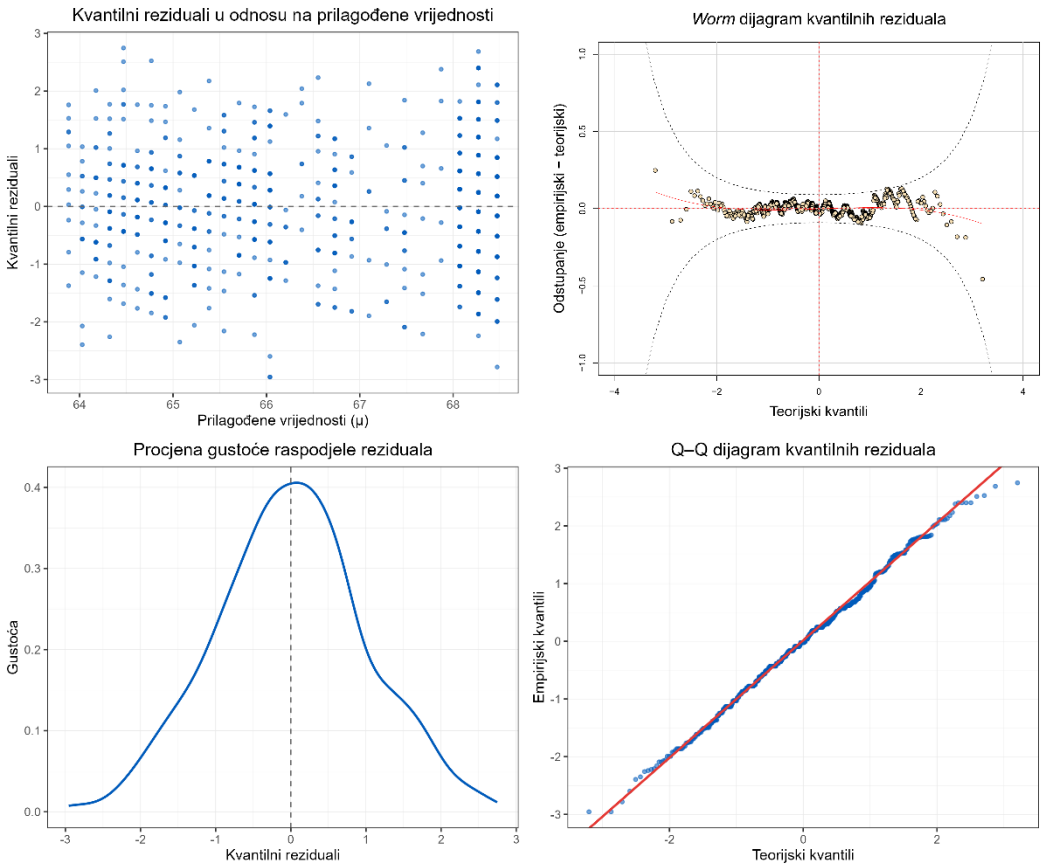
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	42,7 (42,4 – 43,0)	38,3 (37,9 – 38,7)	47,0 (46,6 – 47,4)
12	42,2 (42,0 – 42,5)	37,8 (37,5 – 38,2)	46,5 (46,1 – 46,8)
13	41,7 (41,5 – 42,0)	37,4 (37,0 – 37,8)	45,9 (45,6 – 46,3)
14	41,2 (40,9 – 41,5)	36,9 (36,6 – 37,4)	45,4 (44,9 – 45,8)
15	40,7 (40,4 – 41,1)	36,5 (36,1 – 36,9)	44,8 (44,3 – 45,3)
16	40,2 (39,8 – 40,6)	36,0 (35,6 – 36,5)	44,3 (43,8 – 44,7)
17	39,8 (39,3 – 40,1)	35,6 (35,2 – 36,1)	43,8 (43,2 – 44,2)
18	39,3 (38,9 – 39,7)	35,2 (34,8 – 35,7)	43,3 (42,8 – 43,7)
19	38,9 (38,5 – 39,2)	34,9 (34,4 – 35,3)	42,8 (42,4 – 43,3)
20	38,5 (38,2 – 38,8)	34,5 (34,1 – 34,9)	42,4 (41,9 – 42,8)
21	38,2 (37,8 – 38,5)	34,2 (33,8 – 34,6)	42,0 (41,5 – 42,4)
22	37,8 (37,5 – 38,2)	33,9 (33,5 – 34,3)	41,6 (41,2 – 42,0)
23	37,5 (37,2 – 37,9)	33,6 (33,2 – 34,0)	41,3 (40,8 – 41,7)
24	37,3 (36,9 – 37,6)	33,4 (33,0 – 33,8)	41,0 (40,6 – 41,4)
25	37,1 (36,7 – 37,3)	33,2 (32,8 – 33,5)	40,8 (40,3 – 41,1)
26	36,9 (36,5 – 37,1)	33,0 (32,7 – 33,4)	40,6 (40,1 – 40,9)
27	36,7 (36,4 – 37,0)	32,9 (32,5 – 33,2)	40,4 (40,0 – 40,8)
28	36,6 (36,3 – 36,9)	32,8 (32,4 – 33,1)	40,3 (39,9 – 40,6)
29	36,5 (36,2 – 36,8)	32,7 (32,4 – 33,1)	40,2 (39,7 – 40,5)
30	36,4 (36,1 – 36,7)	32,6 (32,3 – 33,0)	40,1 (39,7 – 40,4)
31	36,3 (36,0 – 36,6)	32,5 (32,2 – 32,9)	40,0 (39,6 – 40,4)
32	36,2 (35,9 – 36,5)	32,4 (32,1 – 32,9)	39,9 (39,5 – 40,3)
33	36,1 (35,8 – 36,5)	32,4 (32,0 – 32,8)	39,8 (39,4 – 40,2)
34	36,0 (35,7 – 36,4)	32,3 (31,9 – 32,7)	39,7 (39,2 – 40,1)
35	35,9 (35,6 – 36,3)	32,2 (31,8 – 32,6)	39,6 (39,1 – 40,0)
36	35,8 (35,4 – 36,3)	32,1 (31,7 – 32,5)	39,5 (38,9 – 39,9)
37	35,8 (35,2 – 36,2)	32,0 (31,5 – 32,5)	39,4 (38,7 – 39,9)
38	35,7 (34,9 – 36,2)	31,9 (31,3 – 32,5)	39,2 (38,4 – 39,9)

4.2.21. Ukupni proteini

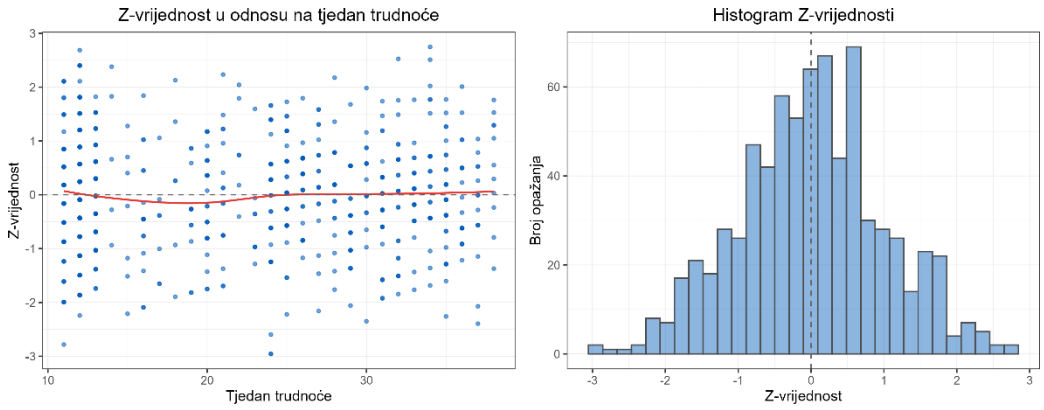
Koncentracija ukupnih proteina prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=738) (tablica 10.). Medijan koncentracije ukupnih proteina pokazuje izražen gotovo linearni pad tijekom trudnoće. Rasipanje koncentracije ukupnih proteina prati dinamiku medijana uz blagi porast rasipanja pred kraj trudnoće. Oblik raspodjele koncentracije ukupnih proteina ostaje stabilan tijekom cijele trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnih proteina prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 66. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele kvantila koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 67. i 68.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti koncentracije ukupnih proteina kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 32.



Slika 66. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnih proteina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnih proteina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 67. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupne proteine.



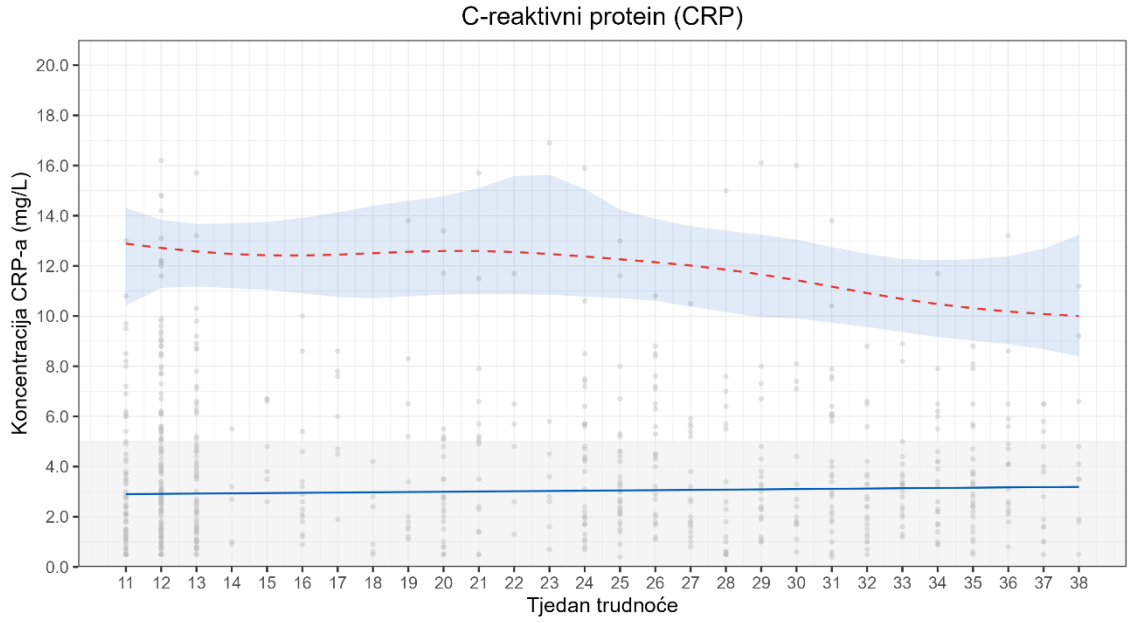
Slika 68. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupne proteine.

Tablica 32. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnih proteina (g/L) prema tjednu trudnoće.

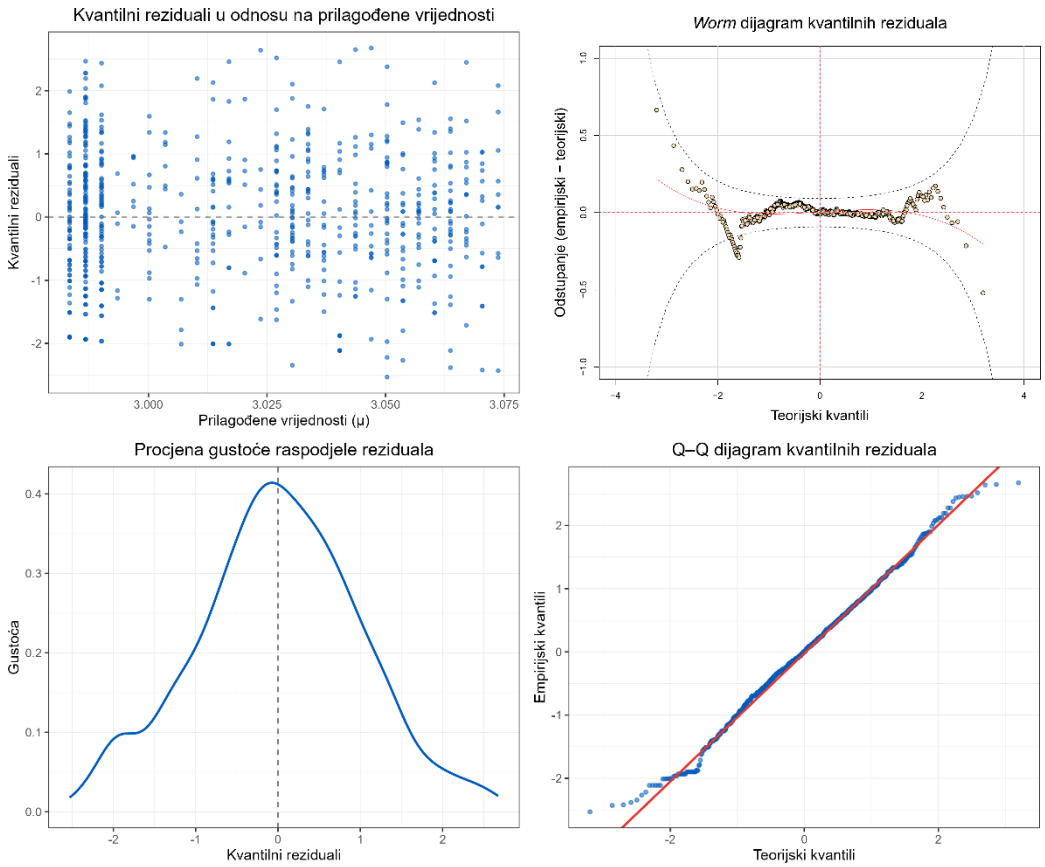
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	68 (68 – 69)	63 (63 – 64)	75 (74 – 75)
12	68 (68 – 69)	63 (62 – 63)	74 (74 – 75)
13	68 (68 – 68)	62 (62 – 63)	74 (74 – 75)
14	68 (67 – 68)	62 (62 – 63)	74 (74 – 75)
15	68 (67 – 68)	62 (61 – 62)	74 (73 – 75)
16	67 (66 – 68)	61 (60 – 62)	74 (73 – 75)
17	67 (66 – 68)	61 (60 – 62)	74 (72 – 75)
18	67 (65 – 67)	61 (60 – 61)	74 (72 – 75)
19	67 (66 – 67)	61 (59 – 61)	74 (72 – 75)
20	67 (66 – 67)	60 (59 – 61)	74 (73 – 75)
21	67 (66 – 67)	60 (59 – 61)	74 (73 – 75)
22	66 (66 – 67)	60 (59 – 61)	74 (73 – 75)
23	66 (66 – 67)	60 (59 – 61)	73 (72 – 74)
24	66 (65 – 67)	60 (59 – 61)	73 (72 – 74)
25	66 (65 – 66)	60 (59 – 61)	73 (72 – 74)
26	66 (65 – 66)	60 (59 – 61)	73 (72 – 73)
27	66 (65 – 66)	60 (59 – 60)	72 (72 – 73)
28	65 (65 – 66)	59 (59 – 60)	72 (71 – 73)
29	65 (65 – 66)	59 (59 – 60)	72 (71 – 73)
30	65 (64 – 65)	59 (58 – 60)	72 (71 – 73)
31	65 (64 – 65)	59 (58 – 60)	72 (71 – 73)
32	65 (64 – 65)	59 (58 – 59)	72 (71 – 73)
33	65 (64 – 65)	58 (58 – 59)	72 (71 – 73)
34	64 (64 – 65)	58 (58 – 59)	72 (71 – 73)
35	64 (64 – 65)	58 (57 – 59)	72 (71 – 73)
36	64 (64 – 65)	58 (57 – 59)	72 (70 – 73)
37	64 (63 – 65)	57 (56 – 59)	72 (70 – 73)
38	64 (63 – 65)	57 (56 – 59)	72 70 – 74)

4.2.22. C-reaktivni protein (CRP)

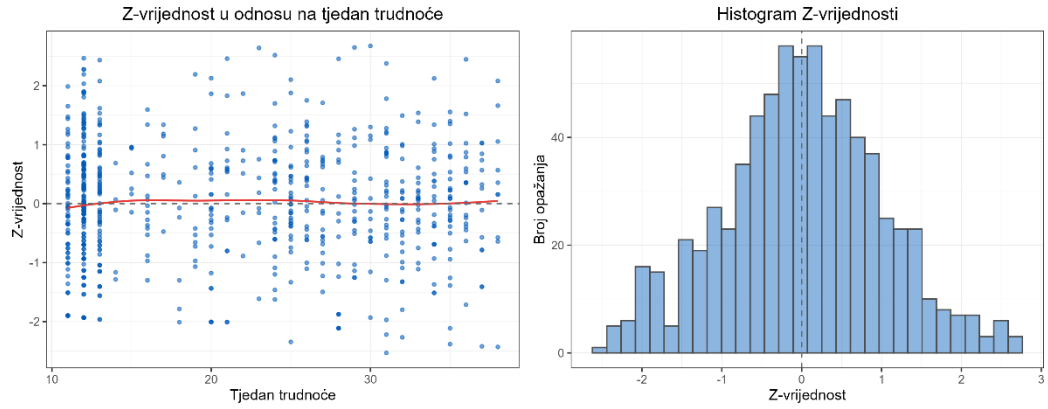
Koncentracija CRP-a je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=717) (tablica 10.). Medijan koncentracije CRP-a pokazuje vrlo blagi linearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje koncentracije CRP-a postupno se smanjuje tijekom trudnoće. Raspodjela koncentracije CRP-a pozitivno je asimetrična kroz cijelo trajanje trudnoće te je naglasak stavljen na gornji percentil budući donja granica referentnog raspona nema kliničko značenje. Kontinuirana referentna krivulja 97,5. percentile za koncentraciju CRP-a prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 69. Pokrivenost medijana i 97,5 percentile je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja središnjih kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Donji rep raspodjele pokazuje izraženija odstupanja, dok gornji kvantili pokazuju samo blaga lokalna odstupanja unutar 95% intervala pouzdanosti, što ne utječe na stabilnost modela ni interpretaciju referentnih vrijednosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnijih sistemskih pogrešaka (slike 70. i 71.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju CRP-a kroz cijeli raspon trudnoće. Vrijednosti 97,5. percentile s pripadajućim intervalom pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazane su u tablici 33.



Slika 69. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije C-reaktivnog proteina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije C-reaktivnog proteina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 70. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za C-reaktivni protein.



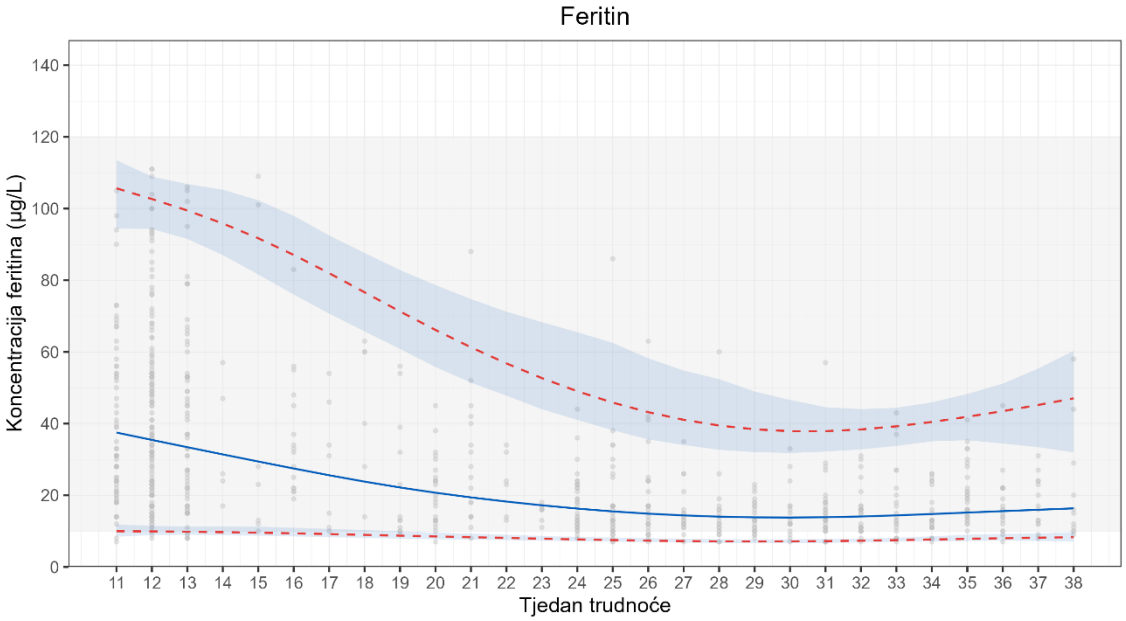
Slika 71. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za C-reaktivni protein.

Tablica 33. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju C-reaktivnog proteina (mg/L) prema tjednu trudnoće.

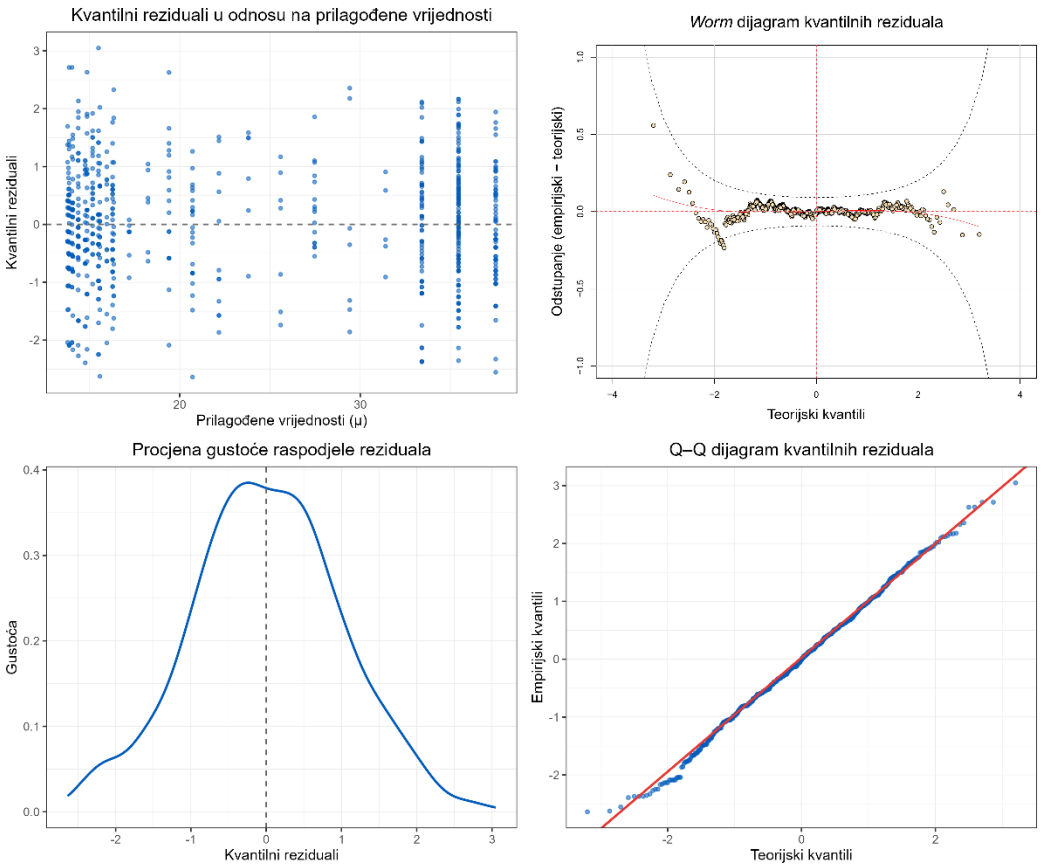
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	3,0 (2,5 – 3,3)	12,8 (10,4 – 14,3)
12	3,0 (2,7 – 3,3)	12,6 (11,1 – 13,8)
13	3,0 (2,7 – 3,3)	12,4 (11,2 – 13,7)
14	3,0 (2,8 – 3,4)	12,3 (11,1 – 13,7)
15	3,0 (2,8 – 3,4)	12,2 (11,1 – 13,7)
16	3,0 (2,8 – 3,4)	12,2 (10,9 – 13,9)
17	3,0 (2,8 – 3,5)	12,2 (10,8 – 14,1)
18	3,0 (2,8 – 3,5)	12,2 (10,7 – 14,4)
19	3,0 (2,8 – 3,5)	12,3 (10,8 – 14,6)
20	3,0 (2,8 – 3,6)	12,3 (10,9 – 14,8)
21	3,0 (2,8 – 3,7)	12,3 (10,9 – 15,1)
22	3,0 (2,8 – 3,8)	12,3 (10,9 – 15,6)
23	3,0 (2,8 – 3,8)	12,2 (10,9 – 15,6)
24	3,0 (2,8 – 3,7)	12,2 (10,8 – 15,1)
25	3,0 (2,8 – 3,5)	12,1 (10,7 – 14,2)
26	3,0 (2,8 – 3,4)	12,0 (10,6 – 13,9)
27	3,0 (2,8 – 3,4)	12,0 (10,4 – 13,6)
28	3,0 (2,8 – 3,3)	11,9 (10,2 – 13,4)
29	3,0 (2,7 – 3,3)	11,7 (10,0 – 13,2)
30	3,0 (2,7 – 3,3)	11,6 (9,9 – 13,0)
31	3,1 (2,7 – 3,4)	11,4 (9,7 – 12,7)
32	3,1 (2,7 – 3,4)	11,2 (9,6 – 12,5)
33	3,1 (2,7 – 3,4)	11,0 (9,4 – 12,3)
34	3,1 (2,7 – 3,4)	10,8 (9,2 – 12,2)
35	3,1 (2,7 – 3,4)	10,7 (9,0 – 12,3)
36	3,1 (2,7 – 3,5)	10,7 (8,9 – 12,4)
37	3,1 (2,6 – 3,6)	10,6 (8,7 – 12,7)
38	3,1 (2,6 – 3,7)	10,6 (8,4 – 13,2)

4.2.23. Feritin

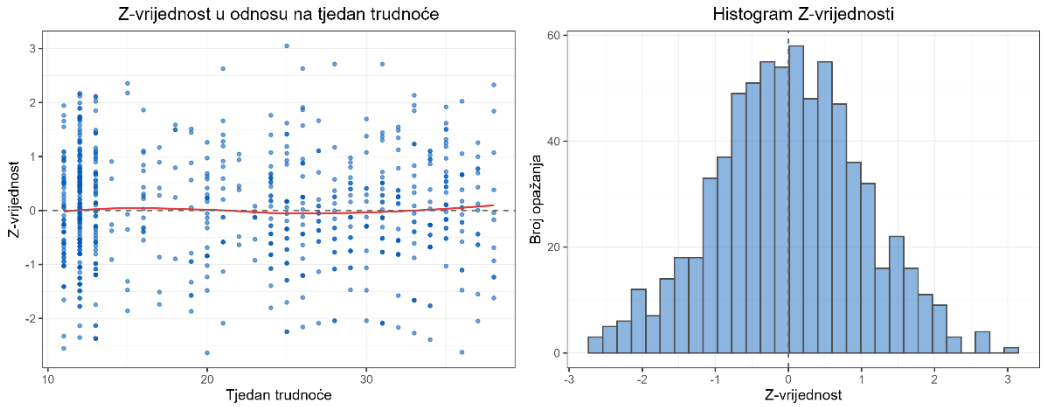
Koncentracija feritina je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=720) (tablica 10.). Medijan koncentracije feritina pokazuje izraženi nelinearni pad do 27. tjedna trudnoće nakon čega ostaje relativno stabilan. Rasipanje koncentracije feritina se značajno smanjuje do 28. tjedna trudnoće nakon čega se bilježi blagi porast rasipanja do kraja trudnoće. Raspodjela koncentracije feritina izraženo je pozitivno asimetrična, pri čemu se asimetrija postupno smanjuje do 28. tjedna trudnoće, nakon čega ostaje stabilna pozitivna asimetrija do kraja trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije feritina prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 72. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago povećan udio opažanja ispod donje (2,5.) percentile, što upućuje na manju nestabilnost donjeg repa raspodjele (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u donjim kvantilima koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sustavnih pogrešaka (slike 73. i 74.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju feritina kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 34.



Slika 72. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije feritina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije feritina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 73. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za feritin.



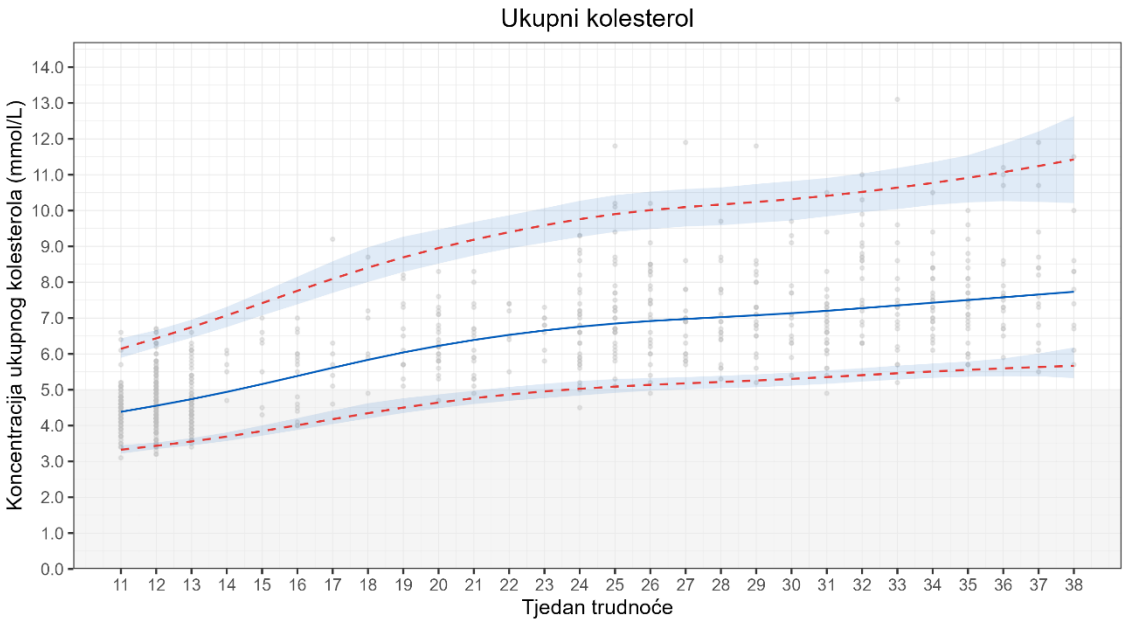
Slika 74. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za feritin.

Tablica 34. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju feritina (µg/L) prema tjednu trudnoće.

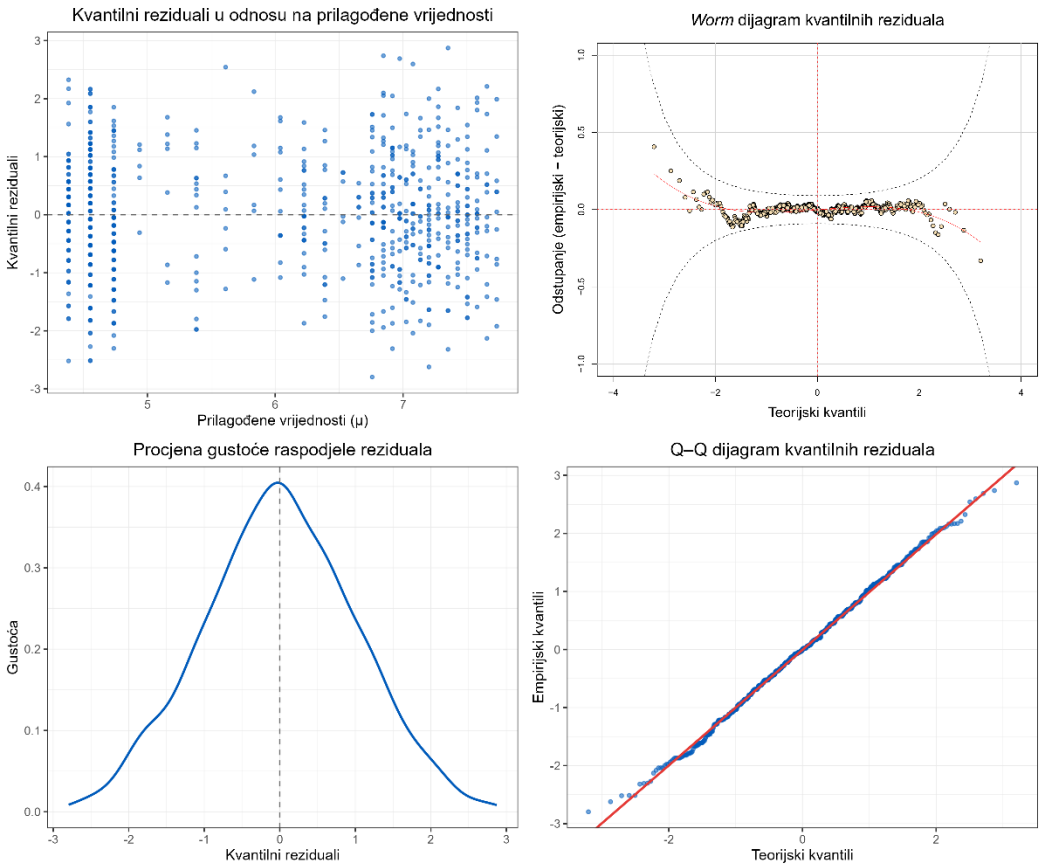
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	37 (33 – 41)	10 (8 – 12)	106 (94 – 113)
12	35 (32 – 38)	10 (9 – 11)	103 (94 – 109)
13	33 (31 – 37)	10 (9 – 11)	99 (92 – 107)
14	31 (29 – 36)	10 (9 – 11)	96 (87 – 105)
15	29 (27 – 34)	10 (9 – 11)	92 (82 – 102)
16	27 (25 – 32)	9 (9 – 11)	87 (76 – 98)
17	26 (23 – 29)	9 (8 – 11)	82 (71 – 92)
18	24 (22 – 27)	9 (8 – 10)	77 (66 – 88)
19	22 (20 – 25)	9 (8 – 10)	71 (61 – 83)
20	21 (19 – 23)	9 (8 – 10)	66 (56 – 79)
21	19 (18 – 22)	8 (8 – 9)	61 (51 – 75)
22	18 (17 – 21)	8 (7 – 9)	57 (48 – 71)
23	17 (16 – 20)	8 (7 – 9)	53 (44 – 68)
24	16 (15 – 20)	8 (7 – 8)	49 (41 – 65)
25	15 (14 – 19)	7 (7 – 8)	46 (38 – 62)
26	15 (14 – 18)	7 (7 – 8)	43 (36 – 58)
27	14 (13 – 17)	7 (7 – 8)	41 (34 – 55)
28	14 (13 – 17)	7 (7 – 8)	39 (33 – 52)
29	14 (13 – 16)	7 (7 – 8)	38 (32 – 49)
30	14 (13 – 15)	7 (7 – 8)	38 (32 – 47)
31	14 (13 – 15)	7 (7 – 8)	38 (32 – 45)
32	14 (13 – 15)	7 (7 – 8)	38 (33 – 44)
33	14 (13 – 16)	7 (7 – 8)	39 (34 – 44)
34	15 (14 – 16)	8 (7 – 9)	40 (35 – 46)
35	15 (14 – 17)	8 (7 – 9)	42 (35 – 48)
36	16 (13 – 17)	8 (7 – 9)	43 (34 – 51)
37	16 (13 – 18)	8 (7 – 9)	45 (33 – 55)
38	16 (12 – 19)	8 (7 – 10)	47 (32 – 60)

4.2.24. Ukupni kolesterol

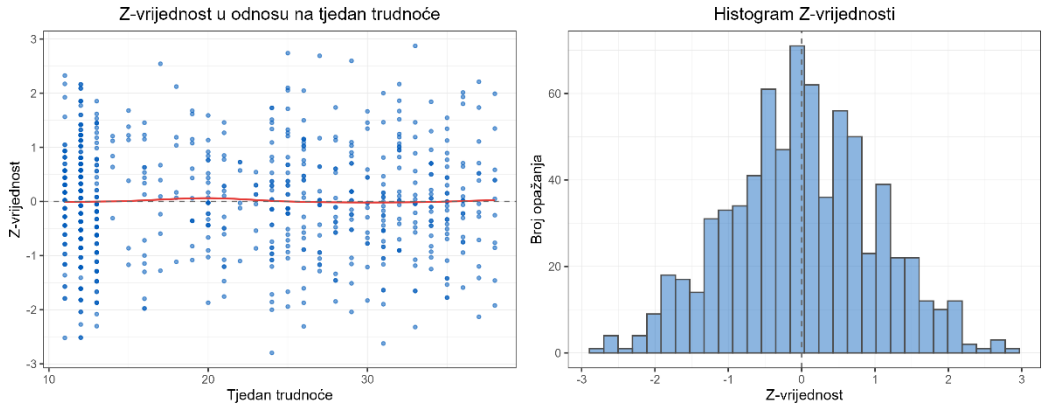
Koncentracija ukupnog kolesterola prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan koncentracije ukupnog kolesterola pokazuje izražen nelinearan porast tijekom cijele trudnoće. Rasipanje koncentracije ukupnog kolesterola postupno se povećava kroz cijelo trajanje trudnoće. Pozitivna asimetrija raspodjele koncentracije ukupnog kolesterola blago se povećava tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnog kolesterola prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 75. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 76. i 77.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju ukupnog kolesterola kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 35.



Slika 75. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnog kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnog kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 76. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupni kolesterol.



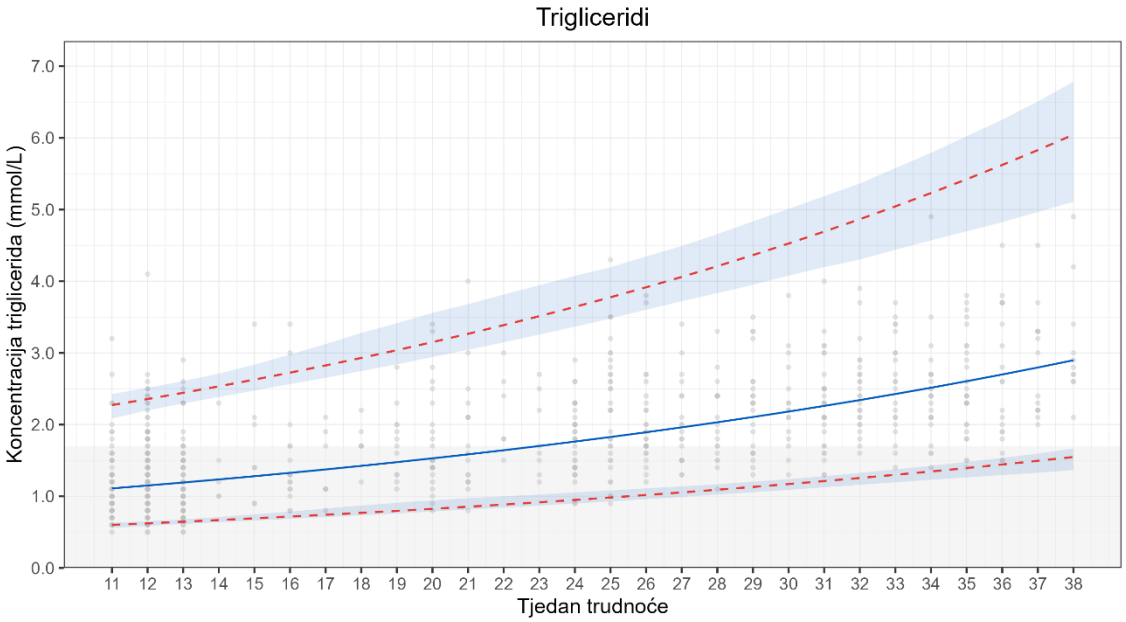
Slika 77. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupni kolesterol.

Tablica 35. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnog kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

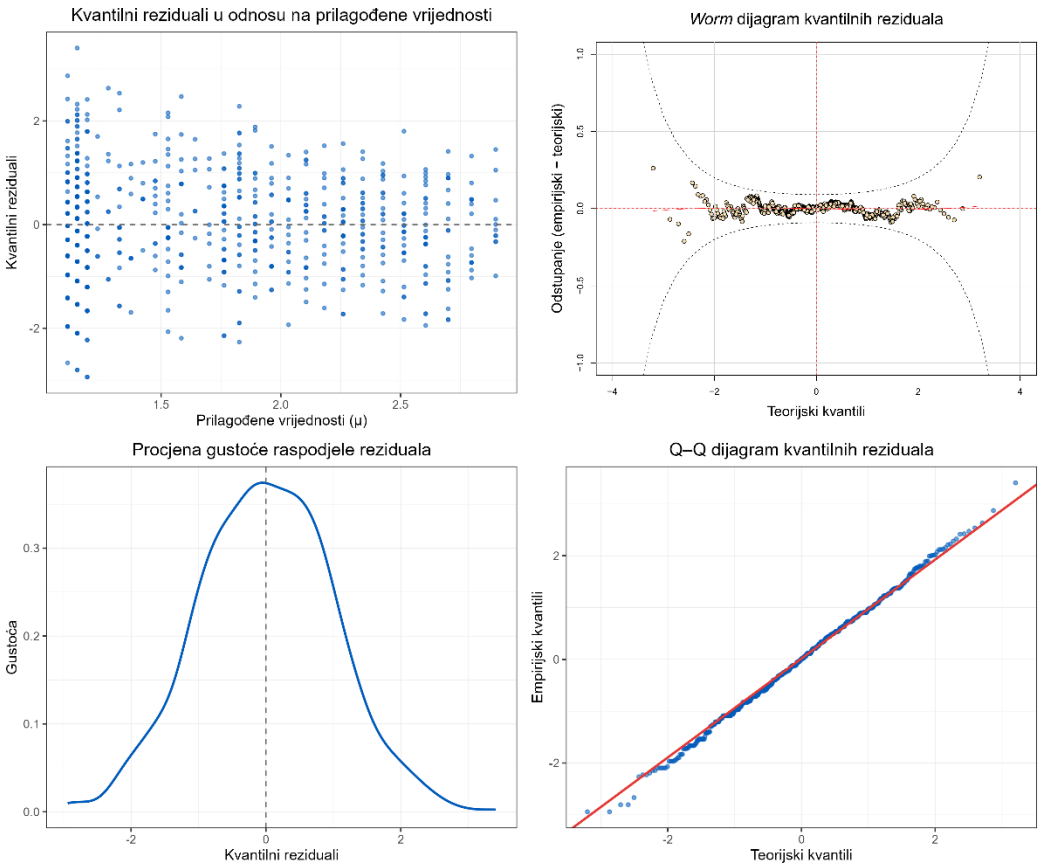
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	4,4 (4,3 – 4,5)	3,3 (3,2 – 3,5)	6,1 (5,9 – 6,4)
12	4,6 (4,5 – 4,6)	3,4 (3,3 – 3,5)	6,4 (6,2 – 6,7)
13	4,7 (4,6 – 4,8)	3,6 (3,4 – 3,6)	6,7 (6,5 – 7,0)
14	4,9 (4,8 – 5,1)	3,7 (3,6 – 3,8)	7,1 (6,7 – 7,3)
15	5,2 (5,0 – 5,3)	3,8 (3,7 – 4,0)	7,4 (7,1 – 7,7)
16	5,4 (5,2 – 5,6)	4,0 (3,9 – 4,2)	7,8 (7,4 – 8,2)
17	5,6 (5,5 – 5,9)	4,2 (4,0 – 4,4)	8,1 (7,7 – 8,6)
18	5,8 (5,7 – 6,1)	4,3 (4,2 – 4,6)	8,4 (8,0 – 9,0)
19	6,0 (5,9 – 6,3)	4,5 (4,4 – 4,8)	8,7 (8,3 – 9,3)
20	6,2 (6,1 – 6,5)	4,6 (4,5 – 4,9)	9,0 (8,5 – 9,5)
21	6,4 (6,2 – 6,6)	4,8 (4,6 – 5,0)	9,2 (8,7 – 9,7)
22	6,5 (6,4 – 6,7)	4,9 (4,7 – 5,1)	9,4 (8,9 – 9,9)
23	6,7 (6,5 – 6,8)	5,0 (4,8 – 5,2)	9,6 (9,1 – 10,1)
24	6,8 (6,6 – 7,0)	5,0 (4,8 – 5,2)	9,8 (9,3 – 10,3)
25	6,8 (6,7 – 7,0)	5,1 (4,9 – 5,3)	9,9 (9,4 – 10,4)
26	6,9 (6,7 – 7,1)	5,1 (5,0 – 5,3)	10,0 (9,5 – 10,5)
27	7,0 (6,8 – 7,1)	5,2 (5,0 – 5,3)	10,1 (9,6 – 10,6)
28	7,0 (6,8 – 7,2)	5,2 (5,0 – 5,4)	10,2 (9,6 – 10,6)
29	7,1 (6,8 – 7,2)	5,3 (5,1 – 5,4)	10,2 (9,7 – 10,7)
30	7,1 (6,9 – 7,3)	5,3 (5,1 – 5,5)	10,3 (9,7 – 10,8)
31	7,2 (7,0 – 7,4)	5,4 (5,2 – 5,5)	10,4 (9,8 – 10,9)
32	7,3 (7,1 – 7,5)	5,4 (5,2 – 5,6)	10,5 (10,0 – 11,0)
33	7,4 (7,2 – 7,6)	5,5 (5,3 – 5,7)	10,6 (10,0 – 11,2)
34	7,4 (7,2 – 7,6)	5,5 (5,3 – 5,7)	10,8 (10,2 – 11,4)
35	7,5 (7,3 – 7,7)	5,6 (5,4 – 5,8)	10,9 (10,2 – 11,5)
36	7,6 (7,3 – 7,9)	5,6 (5,4 – 5,9)	11,1 (10,3 – 11,9)
37	7,7 (7,3 – 8,0)	5,6 (5,4 – 6,0)	11,2 (10,2 – 12,2)
38	7,7 (7,3 – 8,3)	5,7 (5,3 – 6,2)	11,4 (10,2 – 12,6)

4.2.25. Trigliceridi

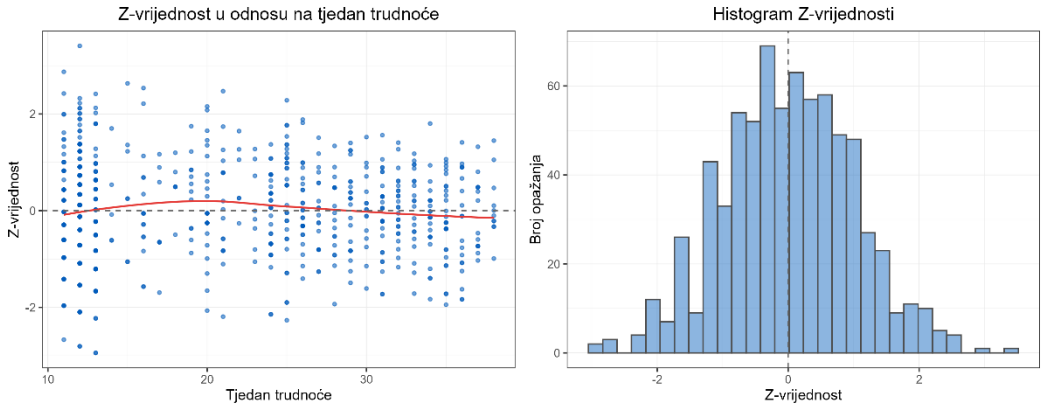
Koncentracija triglicerida prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=735) (tablica 10.). Medijan koncentracije triglicerida pokazuje izražen i kontinuiran nelinearan porast tijekom cijele trudnoće. Rasipanje koncentracije triglicerida postupno se povećava paralelno s porastom medijana kroz cijelo trajanje trudnoće. Pozitivna asimetrija raspodjele koncentracije triglicerida izražena je u ranim tjednima trudnoće te se dodatno pojačava prema kraju trudnoće, što je u skladu s produženjem gornjeg repa raspodjele. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije triglicerida prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 78. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 79. i 80.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju triglicerida kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 36.



Slika 78. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije triglicerida prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije triglicerida prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 79. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za trigliceride



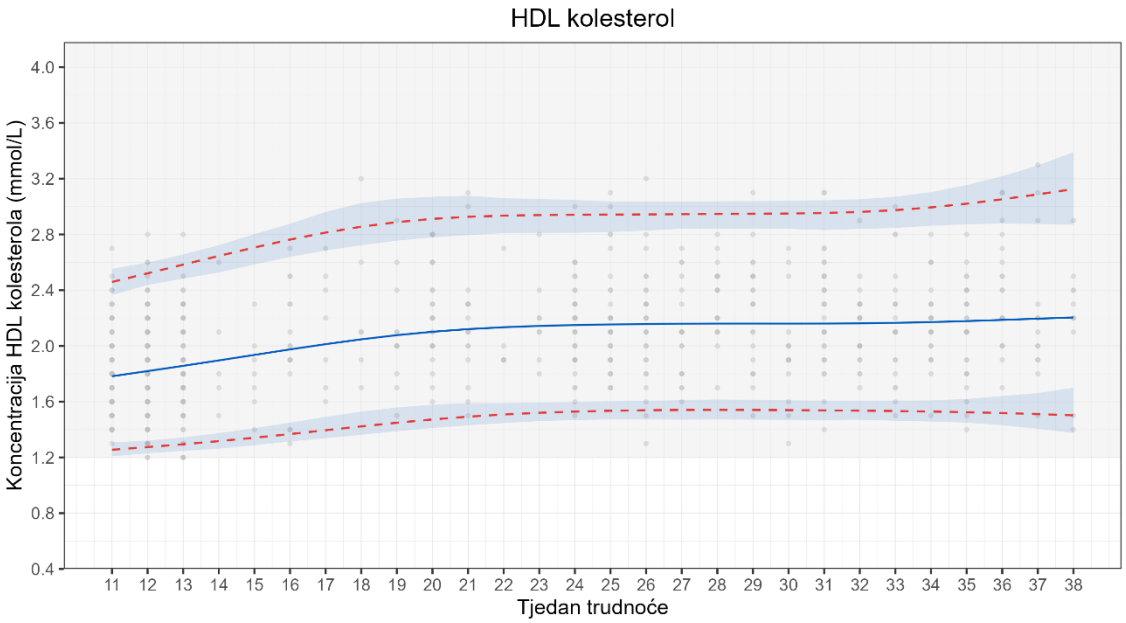
Slika 80. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za trigliceride

Tablica 36. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju triglicerida (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

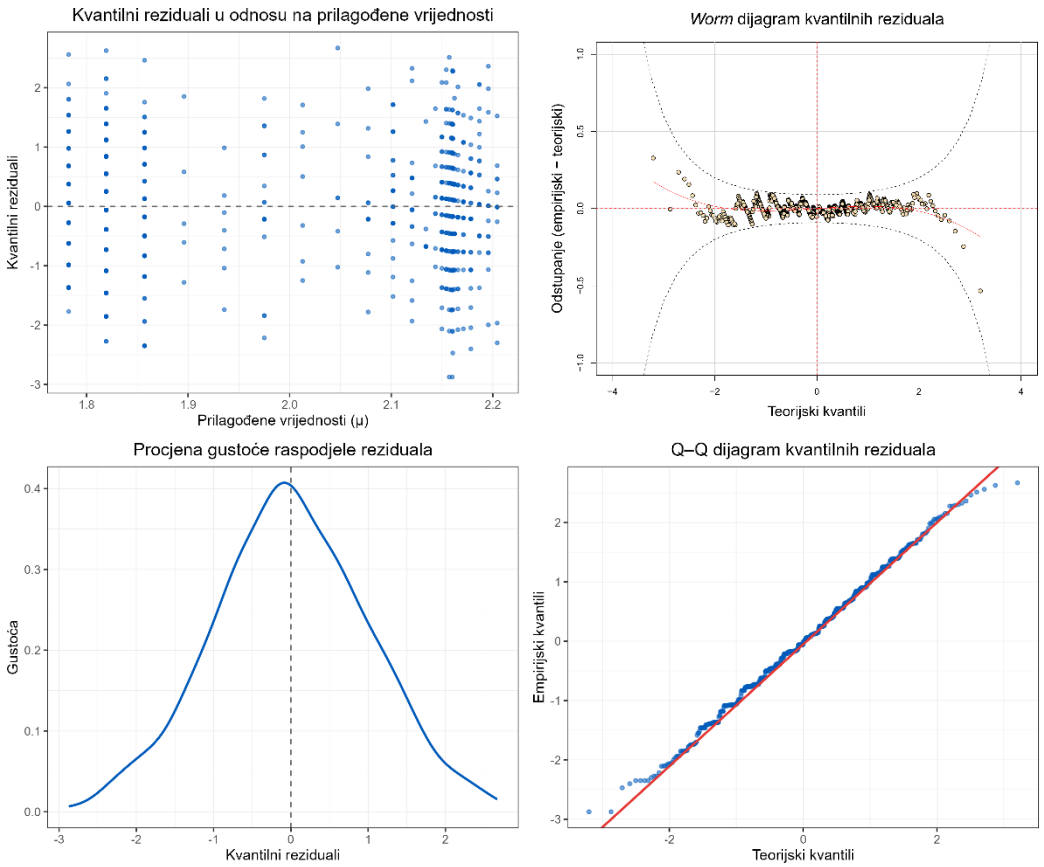
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	1,1 (1,0 – 1,2)	0,6 (0,6 – 0,6)	2,3 (2,1 – 2,4)
12	1,1 (1,1 – 1,2)	0,6 (0,6 – 0,7)	2,4 (2,2 – 2,5)
13	1,2 (1,1 – 1,2)	0,6 (0,6 – 0,7)	2,4 (2,3 – 2,6)
14	1,2 (1,2 – 1,3)	0,7 (0,6 – 0,7)	2,5 (2,4 – 2,7)
15	1,3 (1,2 – 1,4)	0,7 (0,7 – 0,7)	2,6 (2,5 – 2,8)
16	1,3 (1,3 – 1,4)	0,7 (0,7 – 0,8)	2,7 (2,6 – 3,0)
17	1,4 (1,3 – 1,5)	0,7 (0,7 – 0,8)	2,8 (2,7 – 3,1)
18	1,4 (1,4 – 1,6)	0,8 (0,7 – 0,9)	2,9 (2,7 – 3,3)
19	1,5 (1,4 – 1,7)	0,8 (0,8 – 0,9)	3,0 (2,8 – 3,4)
20	1,5 (1,5 – 1,7)	0,8 (0,8 – 0,9)	3,2 (2,9 – 3,6)
21	1,6 (1,5 – 1,8)	0,9 (0,8 – 1,0)	3,3 (3,0 – 3,7)
22	1,6 (1,6 – 1,8)	0,9 (0,8 – 1,0)	3,4 (3,1 – 3,8)
23	1,7 (1,7 – 1,9)	0,9 (0,9 – 1,0)	3,5 (3,3 – 3,9)
24	1,8 (1,7 – 1,9)	0,9 (0,9 – 1,1)	3,6 (3,4 – 4,1)
25	1,8 (1,8 – 2,0)	1,0 (0,9 – 1,1)	3,8 (3,5 – 4,2)
26	1,9 (1,8 – 2,0)	1,0 (1,0 – 1,1)	3,9 (3,6 – 4,3)
27	2,0 (1,9 – 2,1)	1,1 (1,0 – 1,1)	4,1 (3,7 – 4,5)
28	2,0 (2,0 – 2,1)	1,1 (1,0 – 1,2)	4,2 (3,8 – 4,7)
29	2,1 (2,0 – 2,2)	1,1 (1,1 – 1,2)	4,4 (4,0 – 4,8)
30	2,2 (2,1 – 2,3)	1,2 (1,1 – 1,2)	4,5 (4,1 – 5,0)
31	2,3 (2,2 – 2,3)	1,2 (1,1 – 1,3)	4,7 (4,2 – 5,2)
32	2,3 (2,2 – 2,4)	1,3 (1,2 – 1,3)	4,9 (4,3 – 5,4)
33	2,4 (2,3 – 2,5)	1,3 (1,2 – 1,4)	5,0 (4,4 – 5,6)
34	2,5 (2,4 – 2,6)	1,3 (1,2 – 1,4)	5,2 (4,6 – 5,8)
35	2,6 (2,4 – 2,7)	1,4 (1,3 – 1,5)	5,4 (4,7 – 6,0)
36	2,7 (2,5 – 2,8)	1,4 (1,3 – 1,5)	5,6 (4,8 – 6,3)
37	2,8 (2,5 – 2,9)	1,5 (1,3 – 1,6)	5,8 (5,0 – 6,5)
38	2,9 (2,6 – 3,0)	1,5 (1,4 – 1,7)	6,0 (5,1 – 6,8)

4.2.26. HDL kolesterol

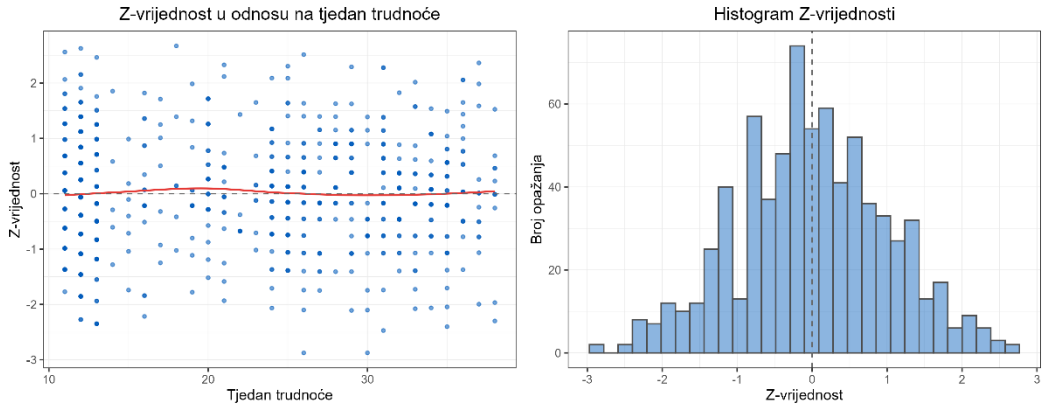
Koncentracija HDL kolesterola prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan koncentracije HDL kolesterola pokazuje blagi nelinearni porast tijekom cijele trudnoće. Rasipanje koncentracije HDL kolesterola se postupno i blago povećava kroz cijelo trajanje trudnoće. Oblik raspodjele koncentracije HDL kolesterola pokazuje blagu pozitivnu asimetriju koja ostaje relativno stabilna tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije HDL kolesterola prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 81. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je približno simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 82. i 83.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju HDL kolesterola kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 37.



Slika 81. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije HDL kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije HDL kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 82. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za HDL kolesterol.



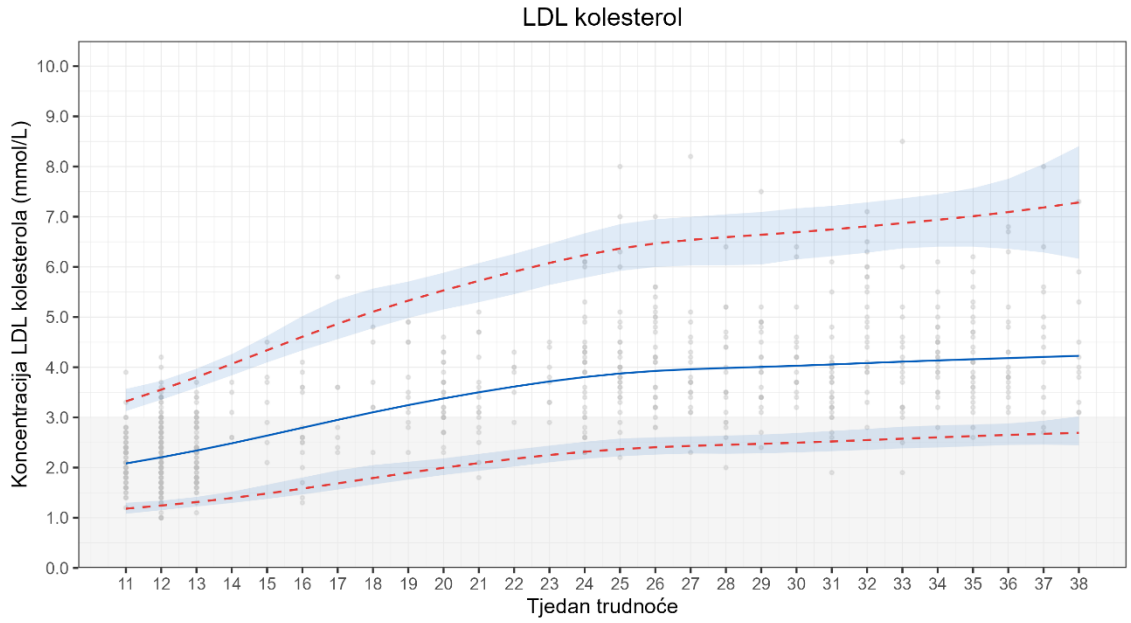
Slika 83. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za HDL kolesterol.

Tablica 37. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju HDL kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

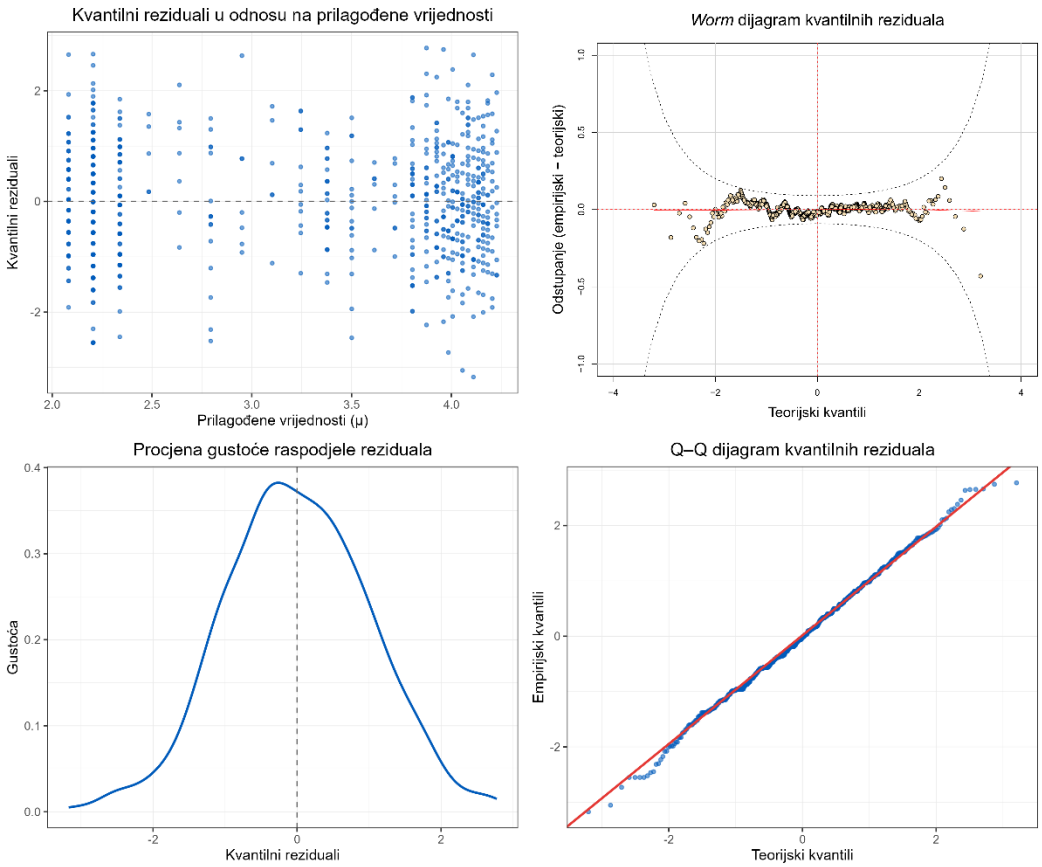
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	1,8 (1,7 – 1,8)	1,3 (1,2 – 1,3)	2,5 (2,4 – 2,6)
12	1,8 (1,8 – 1,9)	1,3 (1,2 – 1,3)	2,5 (2,4 – 2,6)
13	1,9 (1,8 – 1,9)	1,3 (1,2 – 1,3)	2,6 (2,5 – 2,7)
14	1,9 (1,8 – 1,9)	1,3 (1,3 – 1,4)	2,6 (2,5 – 2,7)
15	1,9 (1,9 – 2,0)	1,3 (1,3 – 1,4)	2,7 (2,6 – 2,8)
16	2,0 (1,9 – 2,1)	1,4 (1,3 – 1,4)	2,8 (2,6 – 2,9)
17	2,0 (2,0 – 2,1)	1,4 (1,3 – 1,5)	2,8 (2,7 – 3,0)
18	2,0 (2,0 – 2,2)	1,4 (1,4 – 1,5)	2,9 (2,7 – 3,0)
19	2,1 (2,0 – 2,2)	1,4 (1,4 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,1)
20	2,1 (2,0 – 2,2)	1,5 (1,4 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,1)
21	2,1 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,4 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,1)
22	2,1 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,4 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,1)
23	2,1 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,1)
24	2,1 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
25	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
26	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
27	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
28	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
29	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
30	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	2,9 (2,8 – 3,0)
31	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	3,0 (2,8 – 3,0)
32	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	3,0 (2,8 – 3,1)
33	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	3,0 (2,8 – 3,1)
34	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	3,0 (2,9 – 3,1)
35	2,2 (2,1 – 2,2)	1,5 (1,5 – 1,6)	3,0 (2,9 – 3,2)
36	2,2 (2,1 – 2,3)	1,5 (1,4 – 1,6)	3,1 (2,9 – 3,2)
37	2,2 (2,1 – 2,3)	1,5 (1,4 – 1,7)	3,1 (2,9 – 3,3)
38	2,2 (2,1 – 2,4)	1,5 (1,4 – 1,7)	3,1 (2,9 – 3,4)

4.2.27. LDL kolesterol

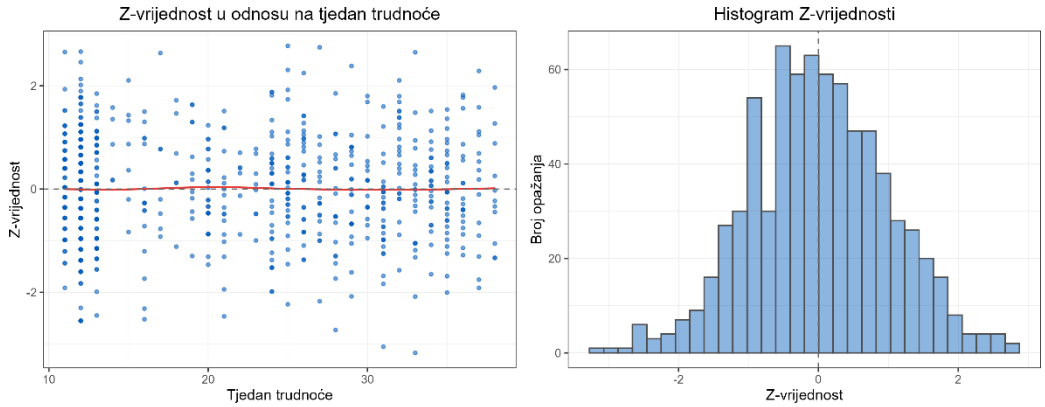
Koncentracija LDL kolesterola prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan koncentracije LDL kolesterola pokazuje izražen nelinearan porast tijekom cijele trudnoće. Rasipanje koncentracije LDL kolesterola postupno se povećava kroz cijelo trajanje trudnoće. Pozitivna asimetrija raspodjele koncentracije LDL kolesterola blago se povećava tijekom trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije LDL kolesterola prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 84. Pokrivenost procijenjenih percentila odgovara teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 85. i 86.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju LDL kolesterola kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 38.



Slika 84. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije LDL kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije LDL kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 85. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za LDL kolesterol.



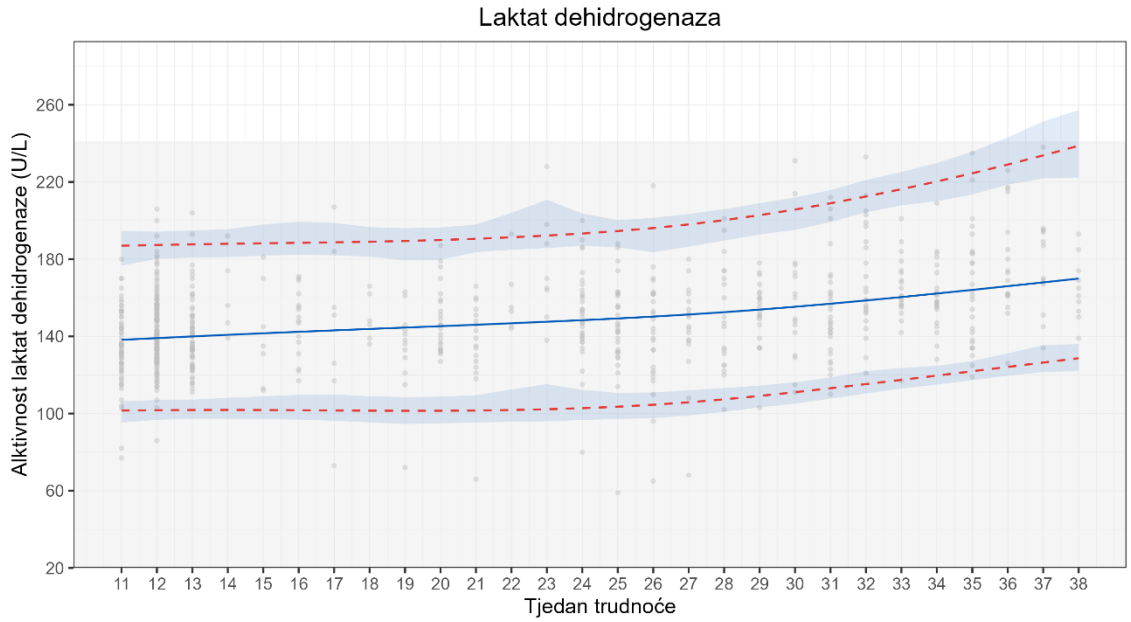
Slika 86. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za LDL kolesterol.

Tablica 38. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju LDL kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

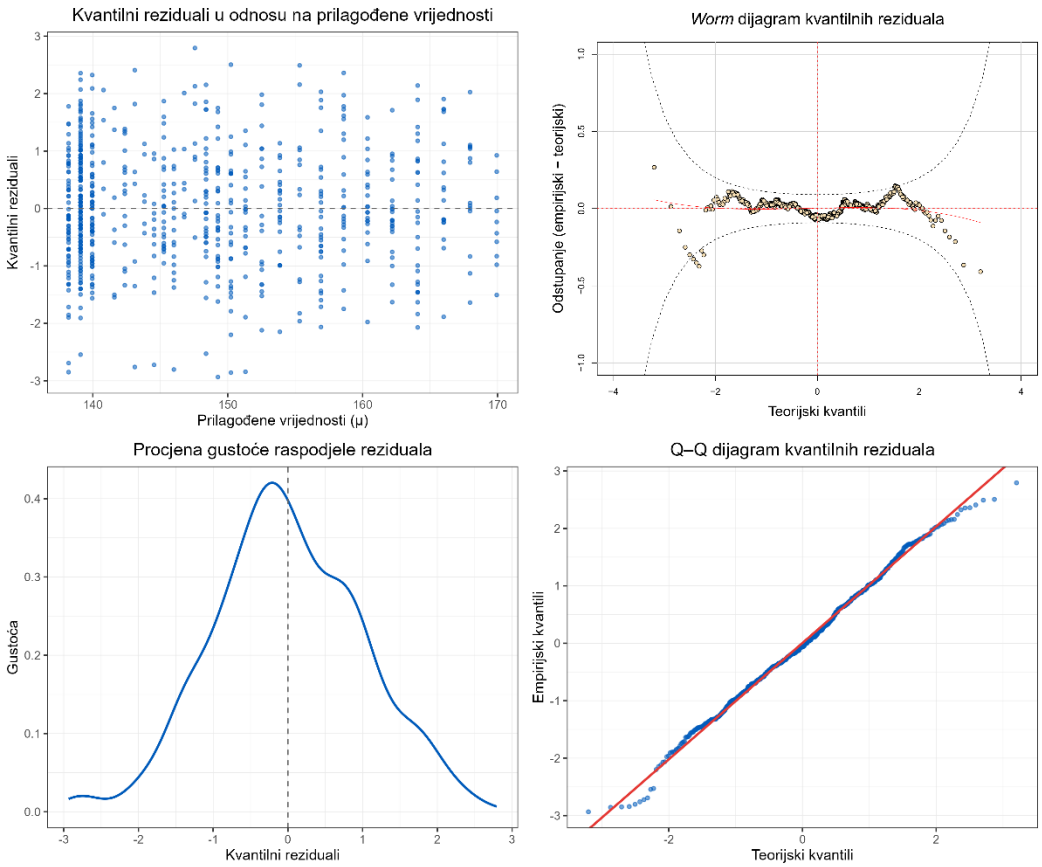
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	2,1 (2,0 – 2,2)	1,2 (1,1 – 1,3)	3,3 (3,1 – 3,6)
12	2,2 (2,1 – 2,3)	1,2 (1,2 – 1,3)	3,6 (3,4 – 3,7)
13	2,3 (2,2 – 2,4)	1,3 (1,2 – 1,4)	3,8 (3,6 – 4,0)
14	2,5 (2,4 – 2,6)	1,4 (1,3 – 1,5)	4,1 (3,8 – 4,3)
15	2,6 (2,5 – 2,8)	1,5 (1,4 – 1,7)	4,3 (4,1 – 4,6)
16	2,8 (2,7 – 3,1)	1,6 (1,5 – 1,8)	4,6 (4,3 – 5,0)
17	3,0 (2,8 – 3,3)	1,7 (1,6 – 1,9)	4,9 (4,6 – 5,4)
18	3,1 (3,0 – 3,4)	1,8 (1,7 – 2,0)	5,1 (4,8 – 5,6)
19	3,2 (3,1 – 3,5)	1,9 (1,8 – 2,1)	5,3 (5,0 – 5,7)
20	3,4 (3,2 – 3,6)	2,0 (1,9 – 2,2)	5,5 (5,2 – 5,9)
21	3,5 (3,3 – 3,6)	2,1 (1,9 – 2,3)	5,7 (5,3 – 6,1)
22	3,6 (3,4 – 3,8)	2,2 (2,0 – 2,4)	5,9 (5,5 – 6,3)
23	3,7 (3,6 – 3,9)	2,3 (2,1 – 2,4)	6,1 (5,6 – 6,5)
24	3,8 (3,7 – 4,0)	2,3 (2,2 – 2,5)	6,2 (5,8 – 6,7)
25	3,9 (3,7 – 4,1)	2,4 (2,2 – 2,6)	6,4 (5,9 – 6,8)
26	3,9 (3,8 – 4,1)	2,4 (2,3 – 2,6)	6,5 (6,0 – 6,9)
27	4,0 (3,8 – 4,1)	2,4 (2,3 – 2,6)	6,5 (6,0 – 7,0)
28	4,0 (3,8 – 4,1)	2,5 (2,3 – 2,6)	6,6 (6,0 – 7,0)
29	4,0 (3,8 – 4,1)	2,5 (2,3 – 2,7)	6,6 (6,0 – 7,1)
30	4,0 (3,8 – 4,2)	2,5 (2,3 – 2,7)	6,7 (6,1 – 7,2)
31	4,1 (3,9 – 4,2)	2,5 (2,3 – 2,7)	6,7 (6,2 – 7,2)
32	4,1 (3,9 – 4,2)	2,5 (2,4 – 2,8)	6,8 (6,3 – 7,3)
33	4,1 (4,0 – 4,3)	2,6 (2,4 – 2,8)	6,9 (6,4 – 7,4)
34	4,1 (4,0 – 4,3)	2,6 (2,4 – 2,8)	6,9 (6,4 – 7,4)
35	4,2 (4,0 – 4,3)	2,6 (2,4 – 2,9)	7,0 (6,4 – 7,6)
36	4,2 (4,0 – 4,4)	2,7 (2,5 – 2,9)	7,1 (6,4 – 7,8)
37	4,2 (3,9 – 4,5)	2,7 (2,5 – 2,9)	7,2 (6,3 – 8,1)
38	4,2 (3,9 – 4,7)	2,7 (2,4 – 3,0)	7,3 (6,2 – 8,4)

4.2.28. Laktat dehidrogenaza

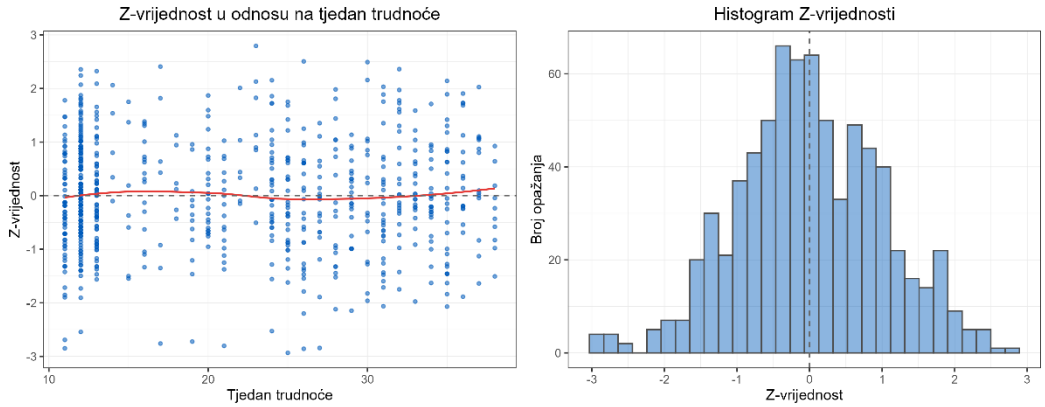
Aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=734) (tablica 10.). Medijan aktivnosti LDH pokazuje blagi gotovo linearni porast tijekom trudnoće uz stabilno rasipanje. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za granice referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja za aktivnost LDH prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 87. Model je pokazao dobru prilagodbu podacima pri čemu su empirijski percentili bliski očekivanim vrijednostima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja u repovima raspodjele s izraženijim odstupanjima u donjem repu raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka, što potvrđuje da je model uspješno prilagođen kroz sve tjedne trudnoće (slike 88. i 89.). Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 39.



Slika 87. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti laktat dehidrogenaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti laktat dehidrogenaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 88. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za laktat dehidrogenazu.



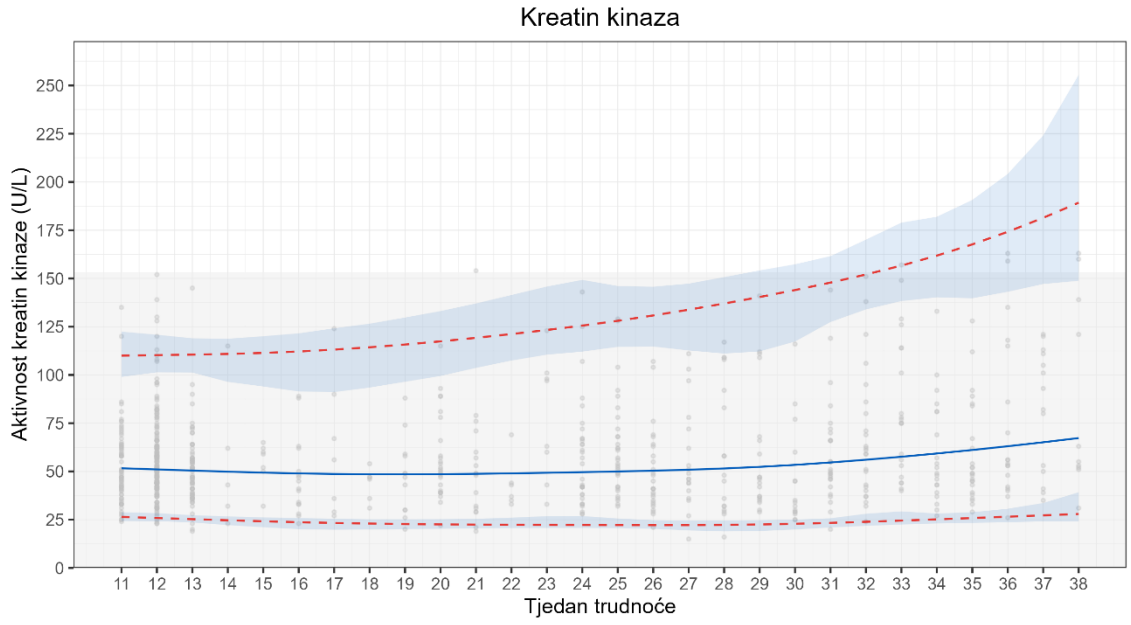
Slika 89. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za laktat dehidrogenazu.

Tablica 39. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost laktat dehidrogenaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

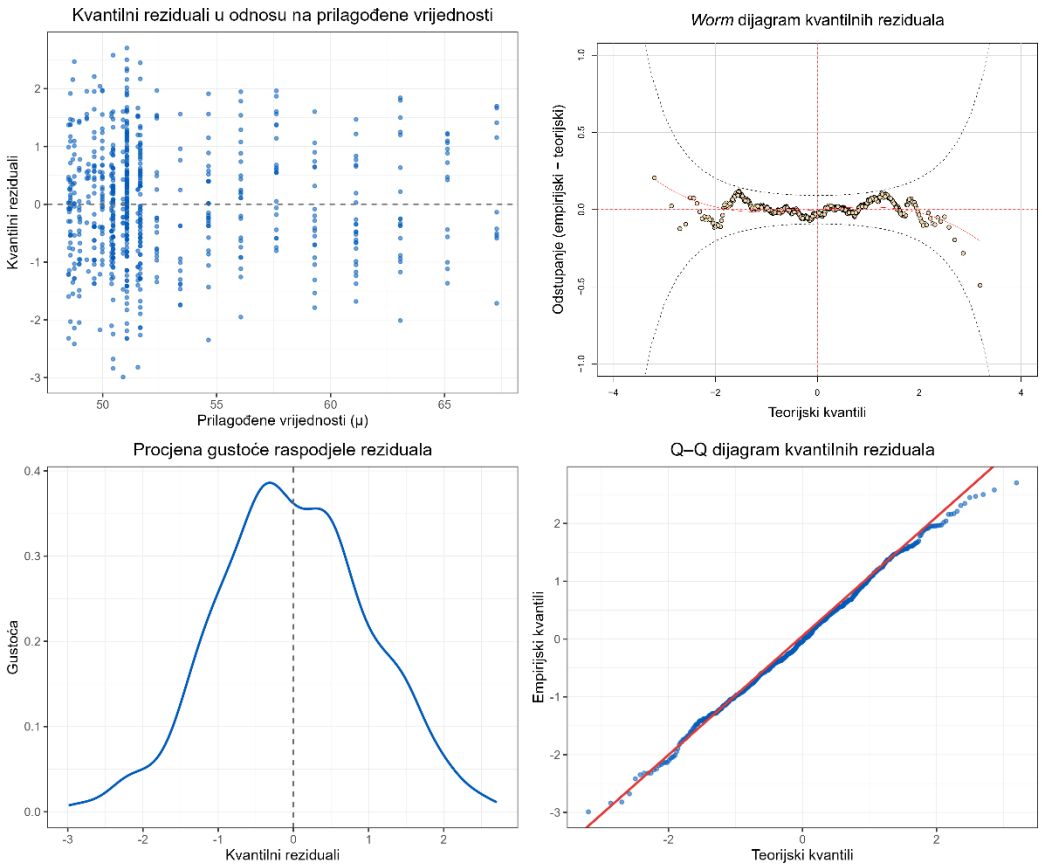
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	138 (134 – 140)	102 (95 – 106)	187 (177 – 194)
12	139 (137 – 142)	102 (97 – 107)	187 (180 – 194)
13	140 (138 – 143)	102 (97 – 107)	188 (181 – 195)
14	141 (138 – 146)	102 (97 – 108)	188 (181 – 195)
15	142 (140 – 150)	102 (97 – 109)	188 (182 – 198)
16	142 (140 – 152)	102 (97 – 110)	188 (182 – 199)
17	143 (141 – 151)	102 (96 – 110)	189 (182 – 199)
18	144 (140 – 149)	101 (95 – 109)	189 (181 – 197)
19	145 (139 – 149)	101 (95 – 109)	189 (179 – 196)
20	145 (140 – 149)	101 (95 – 109)	190 (180 – 196)
21	146 (143 – 150)	102 (95 – 109)	191 (184 – 198)
22	147 (144 – 157)	102 (96 – 112)	191 (185 – 204)
23	148 (145 – 163)	102 (96 – 115)	192 (186 – 211)
24	148 (146 – 157)	103 (97 – 112)	193 (187 – 204)
25	149 (145 – 152)	104 (97 – 111)	195 (186 – 200)
26	150 (142 – 153)	105 (98 – 111)	196 (184 – 201)
27	151 (144 – 154)	106 (99 – 112)	198 (187 – 203)
28	153 (146 – 155)	107 (101 – 113)	200 (190 – 206)
29	154 (148 – 157)	109 (103 – 115)	203 (193 – 209)
30	155 (149 – 158)	111 (105 – 116)	206 (195 – 212)
31	157 (152 – 161)	113 (108 – 119)	209 (199 – 216)
32	159 (155 – 164)	115 (110 – 122)	212 (204 – 221)
33	160 (157 – 165)	117 (113 – 124)	216 (208 – 225)
34	162 (158 – 166)	120 (115 – 125)	220 (210 – 230)
35	164 (159 – 169)	122 (117 – 127)	225 (214 – 236)
36	166 (161 – 174)	124 (120 – 131)	229 (219 – 243)
37	168 (162 – 177)	126 (121 – 135)	234 (222 – 251)
38	170 (162 – 179)	129 (122 – 136)	239 (222 – 257)

4.2.29. Kreatin kinaza

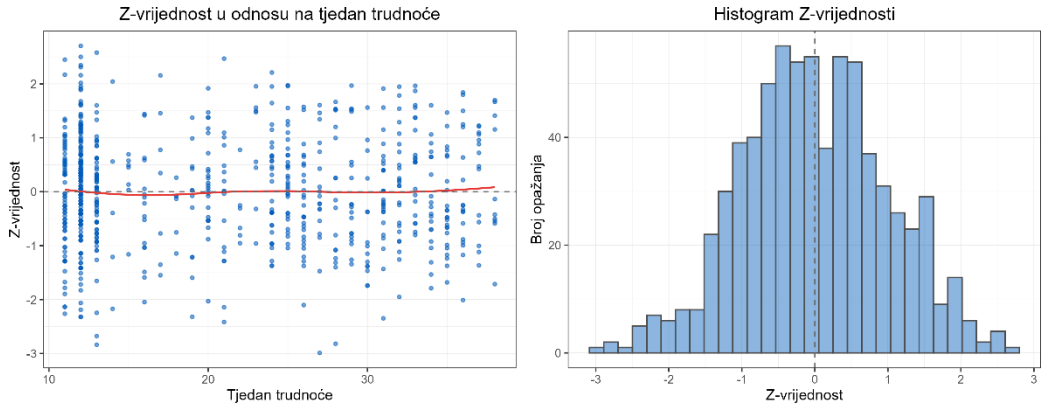
Aktivnost kreatin kinaze (CK) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=714) (tablica 10.). Medijan aktivnosti CK pokazuje blagi nelinearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje aktivnosti CK se postupno izraženije povećava tijekom trudnoće zbog progresivnog širenja raspodjele prema višim percentilima. Posljedično raspodjela aktivnosti CK postaje pozitivno asimetrična s produženjem gornjeg repa raspodjele. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za gornju granicu referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti CK prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 90. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja većinom u gornjim dijelovima raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 91. i 92.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za aktivnost CK kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 40.



Slika 90. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti kreatin kinaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti kreatin kinaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 91. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kreatin kinazu.



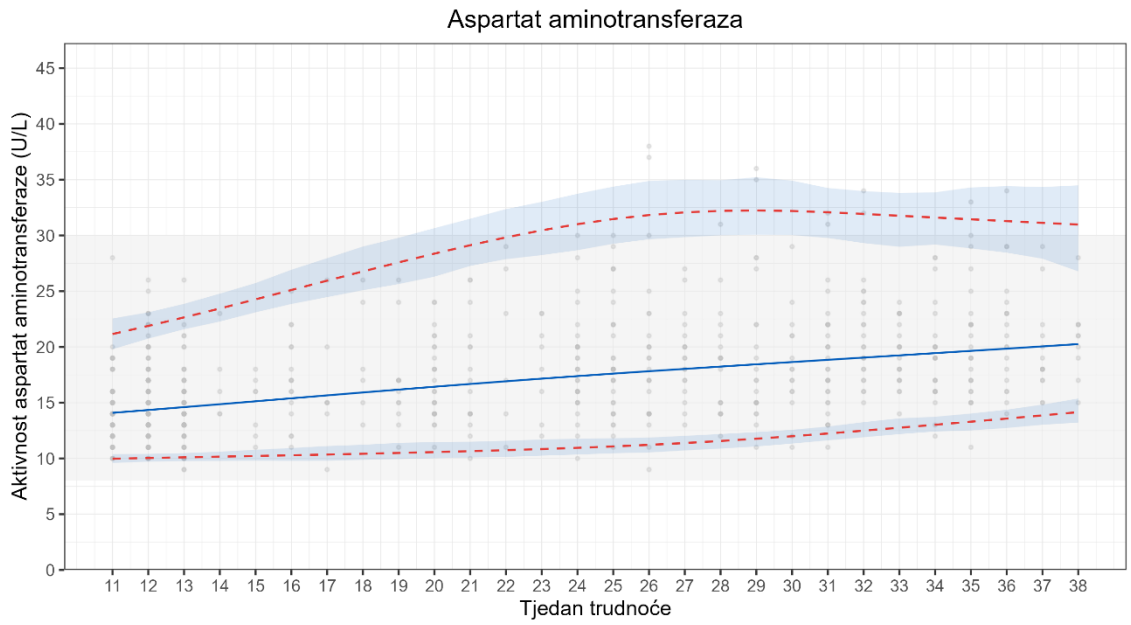
Slika 92. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kreatin kinazu.

Tablica 40. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost kreatin kinaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

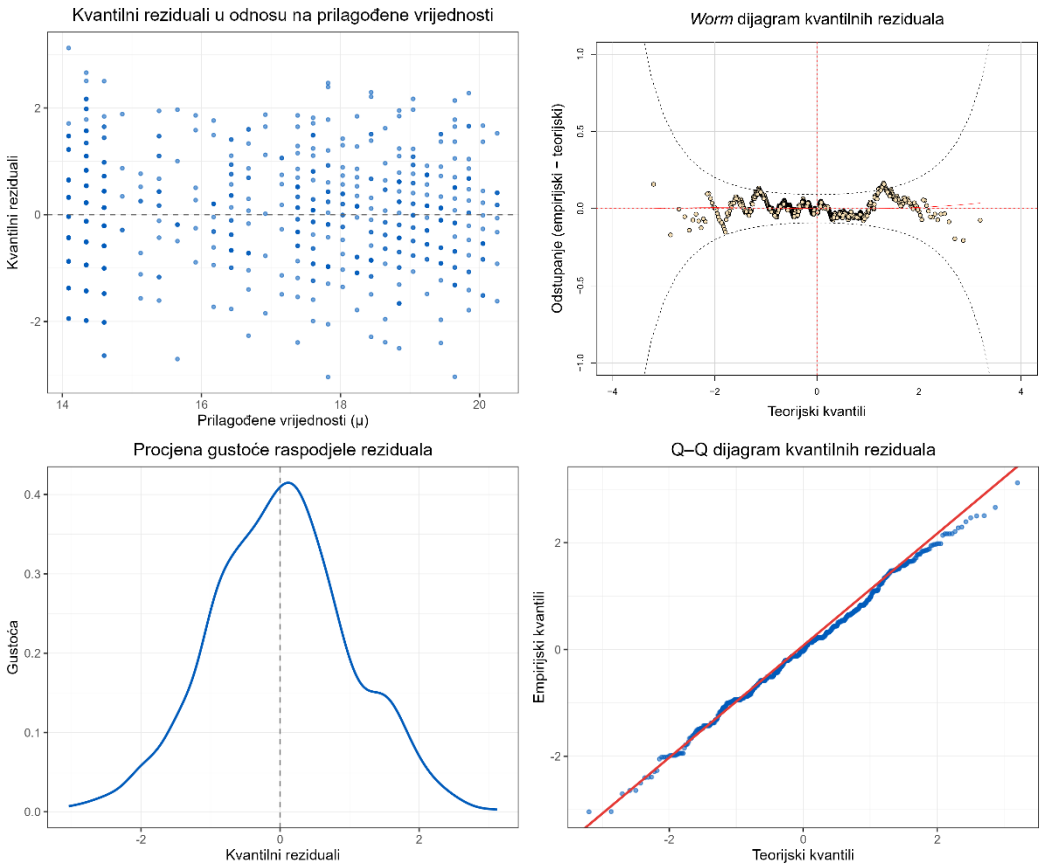
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	52 (48 – 55)	26 (24 – 29)	110 (99 – 122)
12	51 (49 – 54)	26 (24 – 28)	110 (101 – 121)
13	50 (48 – 53)	25 (24 – 27)	111 (101 – 119)
14	50 (44 – 52)	25 (22 – 27)	111 (96 – 119)
15	49 (43 – 51)	24 (21 – 26)	111 (94 – 120)
16	49 (41 – 51)	24 (20 – 26)	112 (91 – 122)
17	49 (41 – 51)	23 (20 – 25)	113 (91 – 124)
18	49 (42 – 51)	23 (20 – 25)	114 (94 – 127)
19	49 (43 – 52)	23 (20 – 25)	116 (97 – 130)
20	49 (44 – 52)	23 (20 – 25)	117 (100 – 133)
21	49 (45 – 53)	22 (21 – 25)	119 (104 – 137)
22	49 (46 – 56)	22 (21 – 26)	121 (107 – 141)
23	49 (47 – 58)	22 (21 – 27)	123 (111 – 146)
24	50 (47 – 58)	22 (21 – 27)	126 (112 – 149)
25	50 (47 – 56)	22 (21 – 26)	128 (115 – 146)
26	50 (47 – 54)	22 (20 – 25)	131 (115 – 146)
27	51 (44 – 54)	22 (19 – 25)	134 (113 – 147)
28	52 (43 – 55)	22 (19 – 25)	137 (111 – 151)
29	52 (44 – 56)	23 (19 – 25)	140 (112 – 154)
30	53 (46 – 57)	23 (20 – 25)	144 (117 – 157)
31	55 (49 – 58)	23 (21 – 26)	148 (127 – 162)
32	56 (52 – 63)	24 (22 – 28)	152 (134 – 170)
33	58 (54 – 65)	25 (23 – 29)	157 (138 – 179)
34	59 (55 – 64)	25 (23 – 28)	162 (140 – 182)
35	61 (55 – 67)	26 (23 – 29)	168 (140 – 191)
36	63 (56 – 71)	27 (24 – 31)	174 (143 – 204)
37	65 (57 – 77)	27 (24 – 34)	181 (147 – 224)
38	67 (58 – 90)	28 (24 – 39)	189 (149 – 255)

4.2.30. Aspartat aminotransferaza

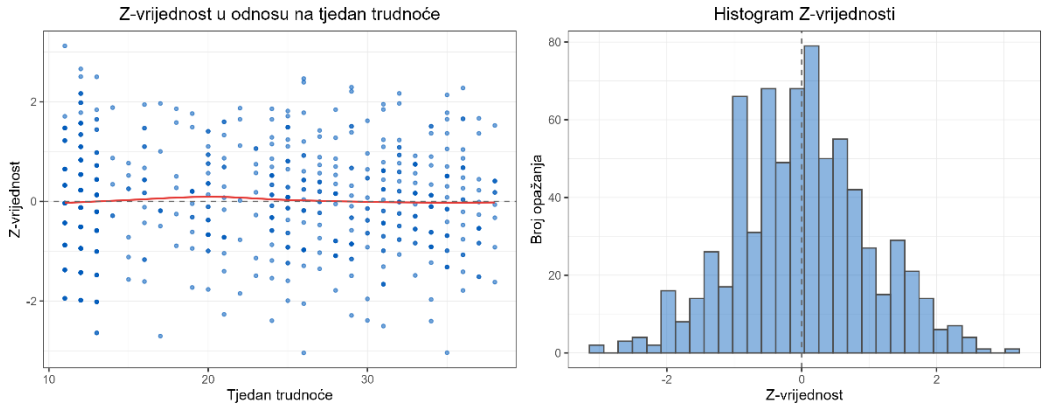
Aktivnost aspartat aminotransferaze (AST) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=725) (tablica 10.). Medijan aktivnosti AST pokazuje blagi, približno linearni porast tijekom trudnoće. Rasipanje aktivnosti se postupno povećava od 11. tjedna trudnoće do sredine trudnoće zbog širenja raspodjele prema gornjim percentilima nakon čega se blago smanjuje prema kraju trudnoće. Posljedično raspodjela aktivnosti AST pokazuje izraženiju pozitivnu asimetriju u srednjem dijelu trudnoće, koja se prema kraju trudnoće smanjuje, uz zadržavanje blage pozitivne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti AST prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 93. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago povećan udio opažanja ispod donje (2,5.) percentile, što upućuje na diskretnu nestabilnost donjeg repa raspodjele (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blagu lokalnu heterogenost kvantilnih reziduala, koja ne narušava stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 94. i 95.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za aktivnost AST kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 41.



Slika 93. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti aspartat aminotransferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti aspartat aminotransferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 94. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za aspartat aminotransferazu.



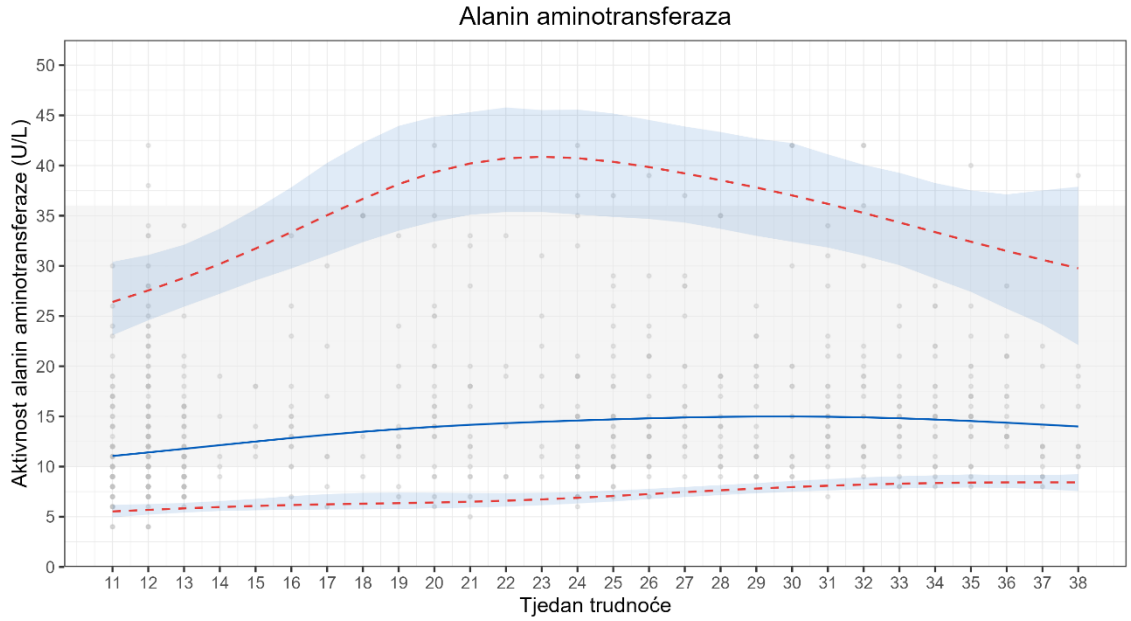
Slika 95. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za aspartat aminotransferazu.

Tablica 41. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost aspartat amniotransferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

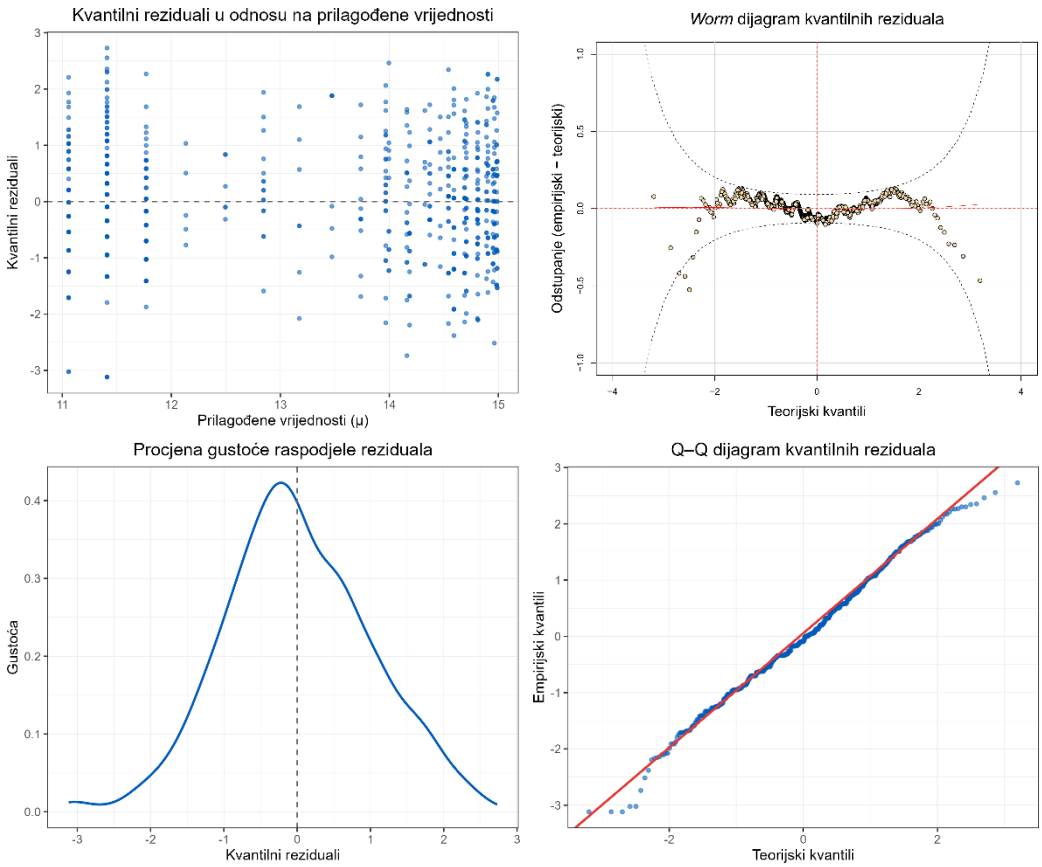
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	14 (14 – 14)	10 (10 – 10)	21 (20 – 23)
12	14 (14 – 15)	10 (10 – 10)	22 (21 – 23)
13	15 (14 – 15)	10 (10 – 10)	23 (22 – 24)
14	15 (15 – 15)	10 (10 – 11)	23 (22 – 25)
15	15 (15 – 16)	10 (10 – 11)	24 (23 – 26)
16	15 (15 – 16)	10 (10 – 11)	25 (24 – 27)
17	16 (15 – 16)	10 (10 – 11)	26 (24 – 28)
18	16 (16 – 17)	10 (10 – 11)	27 (25 – 29)
19	16 (16 – 17)	10 (10 – 11)	28 (26 – 30)
20	16 (16 – 17)	11 (10 – 11)	28 (26 – 31)
21	17 (16 – 18)	11 (10 – 11)	29 (27 – 31)
22	17 (16 – 18)	11 (10 – 12)	30 (28 – 32)
23	17 (17 – 18)	11 (10 – 12)	30 (28 – 33)
24	17 (17 – 18)	11 (10 – 12)	31 (29 – 34)
25	18 (17 – 18)	11 (10 – 12)	31 (29 – 34)
26	18 (17 – 19)	11 (11 – 12)	32 (30 – 35)
27	18 (17 – 19)	11 (11 – 12)	32 (30 – 35)
28	18 (18 – 19)	12 (11 – 12)	32 (30 – 35)
29	18 (18 – 19)	12 (11 – 12)	32 (30 – 35)
30	19 (18 – 19)	12 (11 – 13)	32 (30 – 35)
31	19 (18 – 19)	12 (12 – 13)	32 (30 – 34)
32	19 (18 – 20)	12 (12 – 13)	32 (29 – 34)
33	19 (19 – 20)	13 (12 – 14)	32 (29 – 34)
34	19 (19 – 20)	13 (12 – 14)	32 (29 – 34)
35	20 (19 – 20)	13 (13 – 14)	31 (29 – 34)
36	20 (19 – 21)	14 (13 – 14)	31 (28 – 34)
37	20 (19 – 21)	14 (13 – 15)	31 (28 – 34)
38	20 (19 – 21)	14 (13 – 15)	31 (27 – 34)

4.2.31. Alanin aminotransferaza

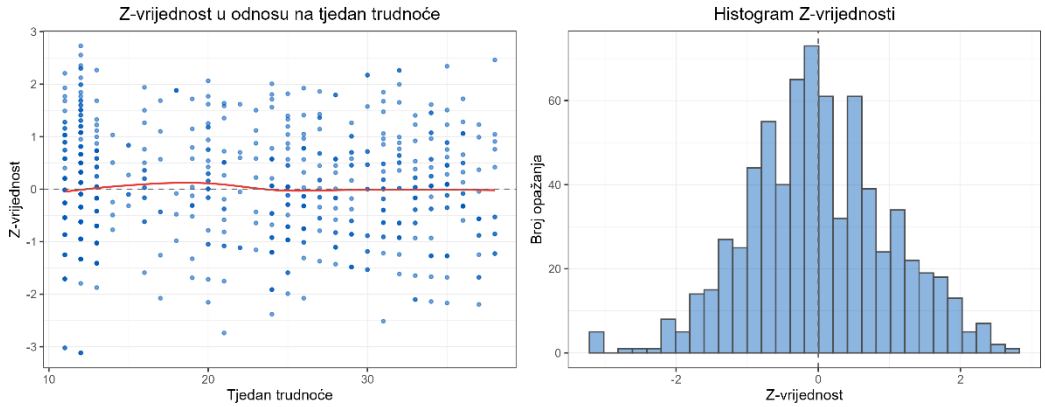
Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=717) (tablica 10.). Medijan aktivnosti ALT pokazuje blagi, približno linearni porast uz blago izravnavanje u kasnijim tjednima trudnoće. Rasipanje aktivnosti ALT se izraženo povećava od 11. tjedna trudnoće do sredine trudnoće zbog širenja raspodjele prema gornjim percentilima nakon čega se smanjuje prema kraju trudnoće. Posljedično raspodjela aktivnosti ALT pokazuje izraženiju pozitivnu asimetriju u srednjem dijelu trudnoće, koja se prema kraju trudnoće smanjuje, uz zadržavanje pozitivne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti ALT prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 96. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja kvantilnih reziduala u rubnim dijelovima raspodjele koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 97. i 98.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za aktivnost ALT kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 42.



Slika 96. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alanin aminotransferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alanin aminotransferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 97. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alanin aminotransferazu.



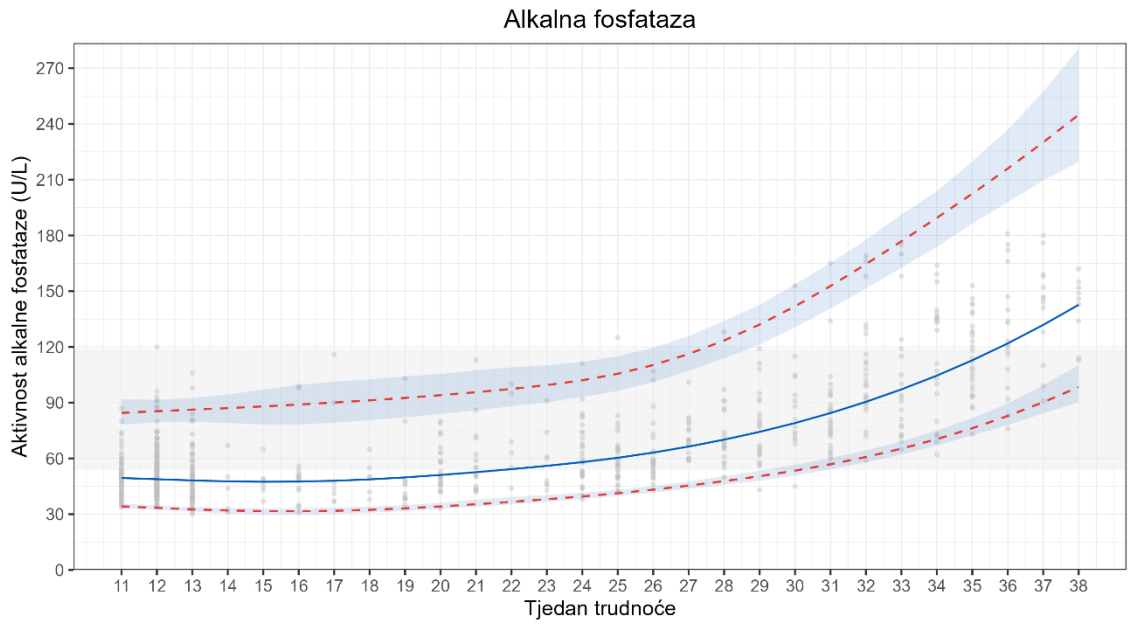
Slika 98. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alanin aminotransferazu.

Tablica 42. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alanin amniotransferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

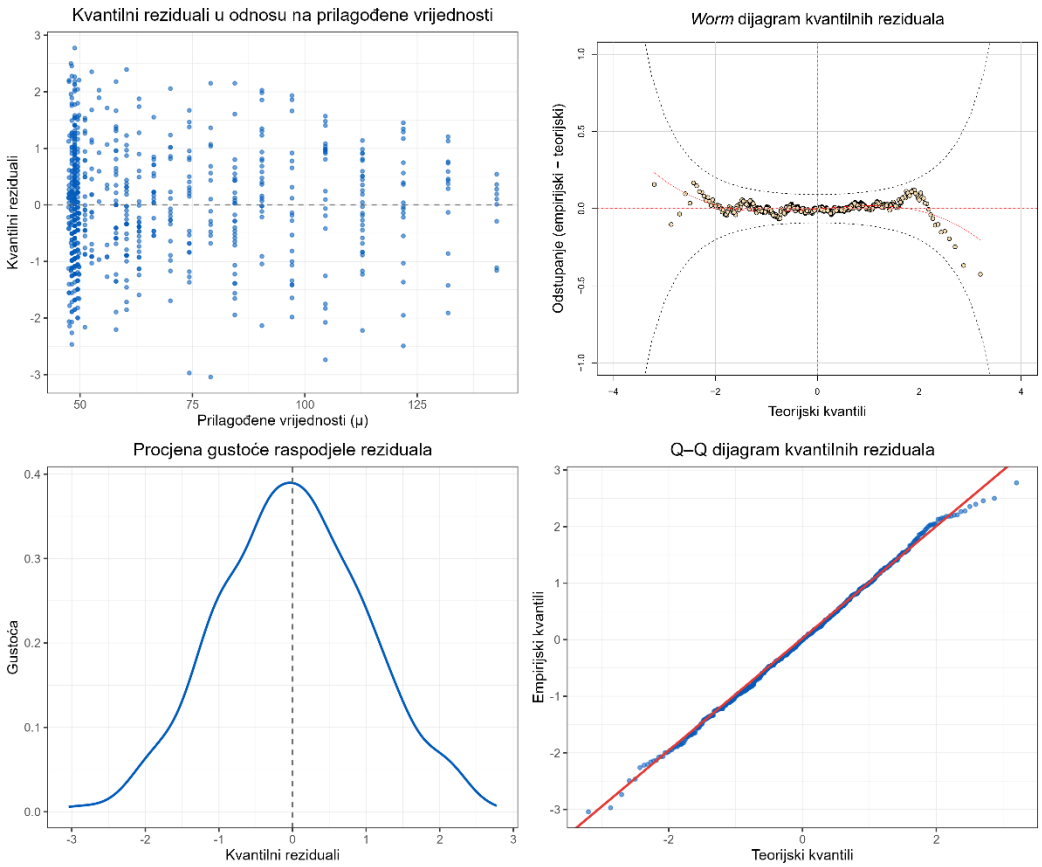
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	11 (10 – 12)	6 (5 – 6)	26 (23 – 30)
12	11 (11 – 12)	6 (5 – 6)	28 (25 – 31)
13	12 (11 – 12)	6 (5 – 6)	29 (26 – 32)
14	12 (12 – 13)	6 (6 – 7)	30 (27 – 34)
15	12 (12 – 14)	6 (6 – 7)	32 (29 – 36)
16	13 (12 – 14)	6 (6 – 7)	33 (30 – 38)
17	13 (12 – 15)	6 (6 – 7)	35 (31 – 40)
18	13 (13 – 16)	6 (6 – 7)	37 (32 – 42)
19	14 (13 – 16)	6 (6 – 7)	38 (34 – 44)
20	14 (13 – 16)	6 (6 – 7)	39 (34 – 45)
21	14 (13 – 16)	6 (6 – 7)	40 (35 – 45)
22	14 (13 – 16)	7 (6 – 7)	41 (35 – 46)
23	14 (13 – 16)	7 (6 – 7)	41 (35 – 46)
24	15 (13 – 16)	7 (6 – 7)	41 (35 – 46)
25	15 (14 – 16)	7 (7 – 8)	40 (35 – 45)
26	15 (14 – 16)	7 (7 – 8)	40 (35 – 45)
27	15 (14 – 16)	7 (7 – 8)	39 (34 – 44)
28	15 (14 – 16)	8 (7 – 8)	39 (34 – 43)
29	15 (14 – 16)	8 (7 – 8)	38 (33 – 43)
30	15 (14 – 16)	8 (7 – 9)	37 (32 – 42)
31	15 (14 – 16)	8 (8 – 9)	36 (32 – 41)
32	15 (14 – 16)	8 (8 – 9)	35 (31 – 40)
33	15 (14 – 16)	8 (8 – 9)	34 (30 – 39)
34	15 (14 – 16)	8 (8 – 9)	33 (29 – 38)
35	15 (14 – 15)	8 (8 – 9)	32 (27 – 38)
36	14 (13 – 15)	8 (8 – 9)	31 (26 – 37)
37	14 (13 – 15)	8 (8 – 9)	31 (24 – 38)
38	14 (12 – 15)	8 (8 – 9)	30 (22 – 38)

4.2.32. Alkalna fosfataza

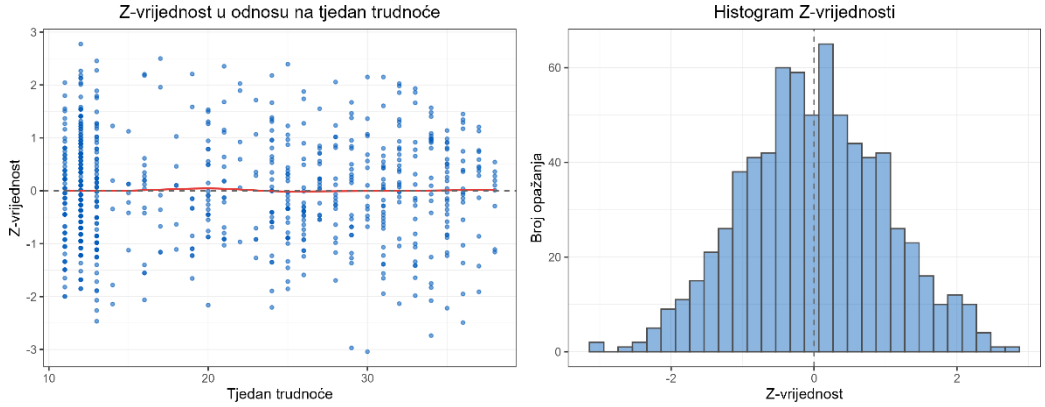
Aktivnost alkalne fosfataze (ALP) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=727) (tablica 10.). Medijan aktivnosti ALP pokazuje blagi pad u ranoj trudnoći (oko 11.–15. tjedna), potom blagi nelinearni porast do približno 26. tjedna, a zatim izražen i progresivan porast do kraja trudnoće. Rasipanje aktivnosti ALP prati dinamiku promjene medijana te je relativno stabilno do 26. tjedna nakon kojeg se rasipanje aktivnosti ALP značajno povećava uz proširenje raspodjele prema gornjim percentilima. Posljedično raspodjela aktivnosti ALP pokazuje izraženiju pozitivnu asimetriju koja se prema kraju trudnoće dodatno pojačava. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti ALP prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 99. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima, uz blago odstupanje u pokrivenosti u području gornje (97,5.) percentile (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga lokalna odstupanja kvantilnih reziduala u rubnim dijelovima raspodjele, dominantno u gornjem repu, koja ne narušavaju stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 100. i 101.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za aktivnost ALP kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 43.



Slika 99. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alkalne fosfataze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alkalne fosfataze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 100. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alkalnu fosfatazu.



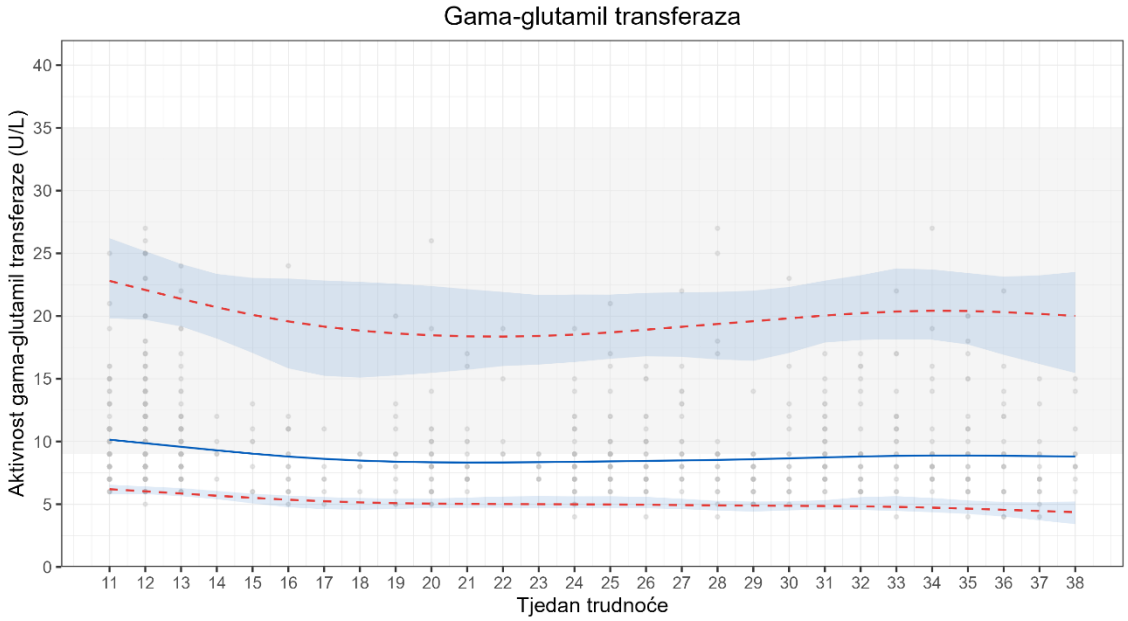
Slika 101. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alkalnu fosfatazu.

Tablica 43. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alkalne fosfataze (U/L) prema tjednu trudnoće.

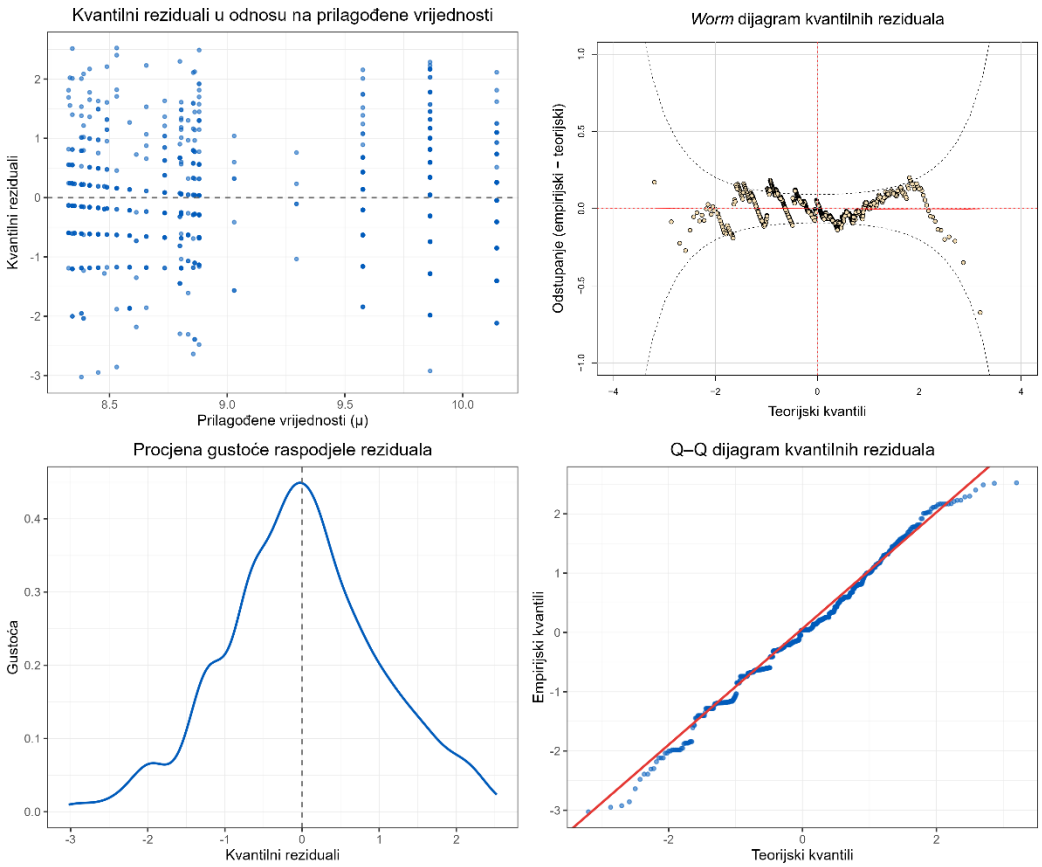
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	49 (48 – 51)	34 (33 – 36)	84 (78 – 92)
12	49 (48 – 50)	33 (33 – 35)	85 (79 – 92)
13	48 (46 – 50)	33 (32 – 34)	86 (80 – 93)
14	48 (45 – 49)	32 (30 – 33)	87 (79 – 94)
15	47 (44 – 50)	32 (30 – 33)	88 (78 – 97)
16	48 (44 – 50)	32 (30 – 33)	89 (78 – 100)
17	48 (45 – 50)	32 (30 – 33)	90 (79 – 101)
18	49 (46 – 51)	32 (31 – 34)	91 (81 – 103)
19	50 (47 – 52)	33 (32 – 35)	93 (82 – 104)
20	51 (49 – 54)	34 (33 – 36)	94 (84 – 105)
21	53 (51 – 56)	35 (34 – 38)	96 (86 – 107)
22	54 (52 – 57)	37 (35 – 39)	97 (88 – 109)
23	56 (54 – 59)	38 (37 – 40)	99 (90 – 110)
24	58 (56 – 60)	40 (38 – 41)	102 (93 – 112)
25	60 (58 – 62)	41 (40 – 43)	106 (96 – 115)
26	63 (61 – 65)	43 (42 – 45)	110 (101 – 120)
27	66 (64 – 69)	45 (44 – 48)	116 (107 – 126)
28	70 (68 – 73)	48 (46 – 50)	123 (114 – 134)
29	74 (72 – 77)	50 (48 – 53)	132 (121 – 143)
30	79 (76 – 82)	53 (51 – 57)	142 (131 – 154)
31	84 (81 – 88)	57 (54 – 60)	153 (141 – 165)
32	90 (87 – 94)	61 (58 – 64)	165 (151 – 178)
33	97 (93 – 101)	65 (62 – 69)	177 (163 – 191)
34	105 (99 – 109)	70 (67 – 75)	189 (174 – 204)
35	113 (108 – 118)	76 (72 – 82)	202 (186 – 220)
36	122 (117 – 128)	83 (78 – 90)	216 (198 – 237)
37	132 (125 – 140)	90 (84 – 99)	230 (210 – 257)
38	143 (134 – 153)	98 (90 – 110)	245 (220 – 281)

4.2.33. Gama-glutamil transferaza

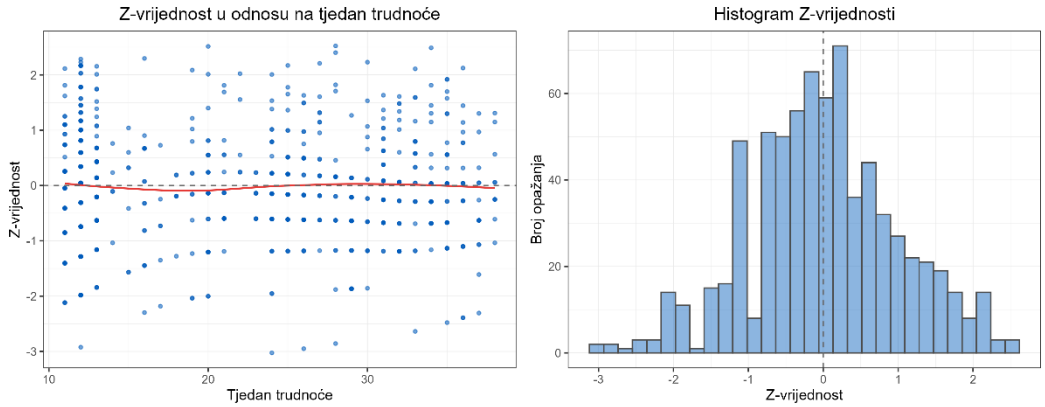
Aktivnost gama-glutamil transferaze (GGT) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=720) (tablica 10.). Medijan aktivnosti GGT pokazuje vrlo blagi nelinearni pad do približno 18. tjedna trudnoće nakon čega ostaje uglavnom stabilan do kraja trudnoće. Rasipanje aktivnosti GGT blago se mijenja tijekom trudnoće, s tendencijom većeg rasipanja u kasnijim tjednima. Raspodjela aktivnosti GGT pozitivno je asimetrična kroz cijelo trajanje trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti GGT prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 102. Pokrivenost procijenjenih percentila blago je sužena u odnosu na teorijska očekivanja, ali bez izraženih odstupanja u rubnim dijelovima raspodjele (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz lokalna odstupanja raspodjele kvantila, dominantno u gornjem repu, koja ne utječu na stabilnost modela. Prikaz donjih kvantila odgovara većem broju diskretnih, ponavljajućih i niskih vrijednosti aktivnosti GGT. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična uz diskretan pomak prema negativnim vrijednostima, ali bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 103. i 104.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za aktivnost GGT kroz cijeli raspon trudnoće. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 44.



Slika 102. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti gama-glutamil transferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti gama-glutamil transferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 103. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za gama-glutamil transferazu.



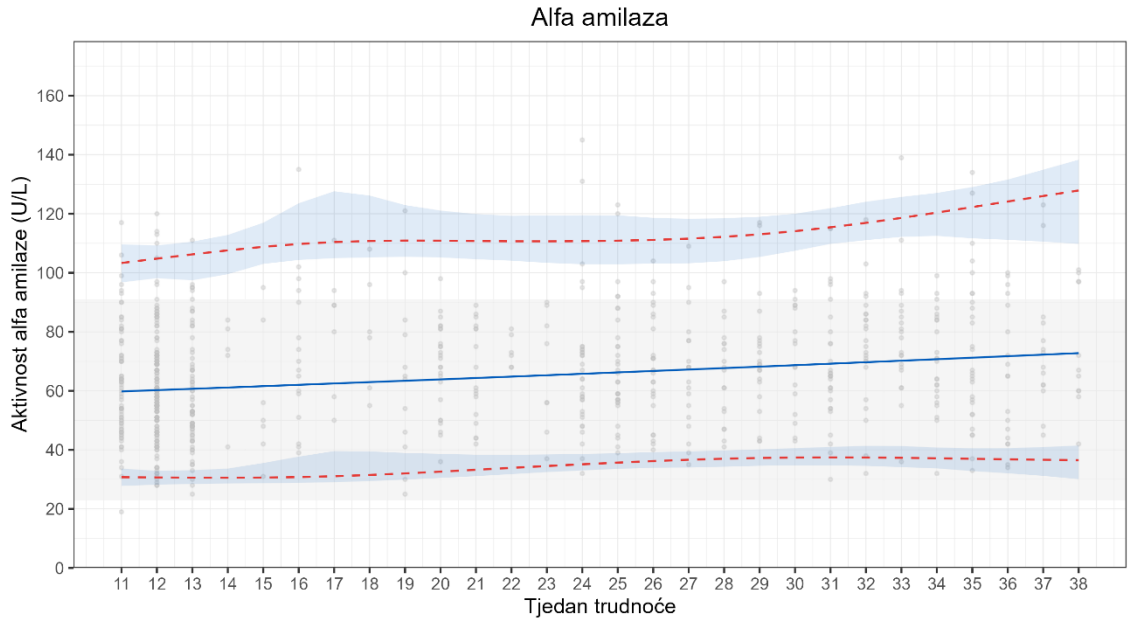
Slika 104. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za gama-glutamil transferazu.

Tablica 44. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost gama-glutamil transferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

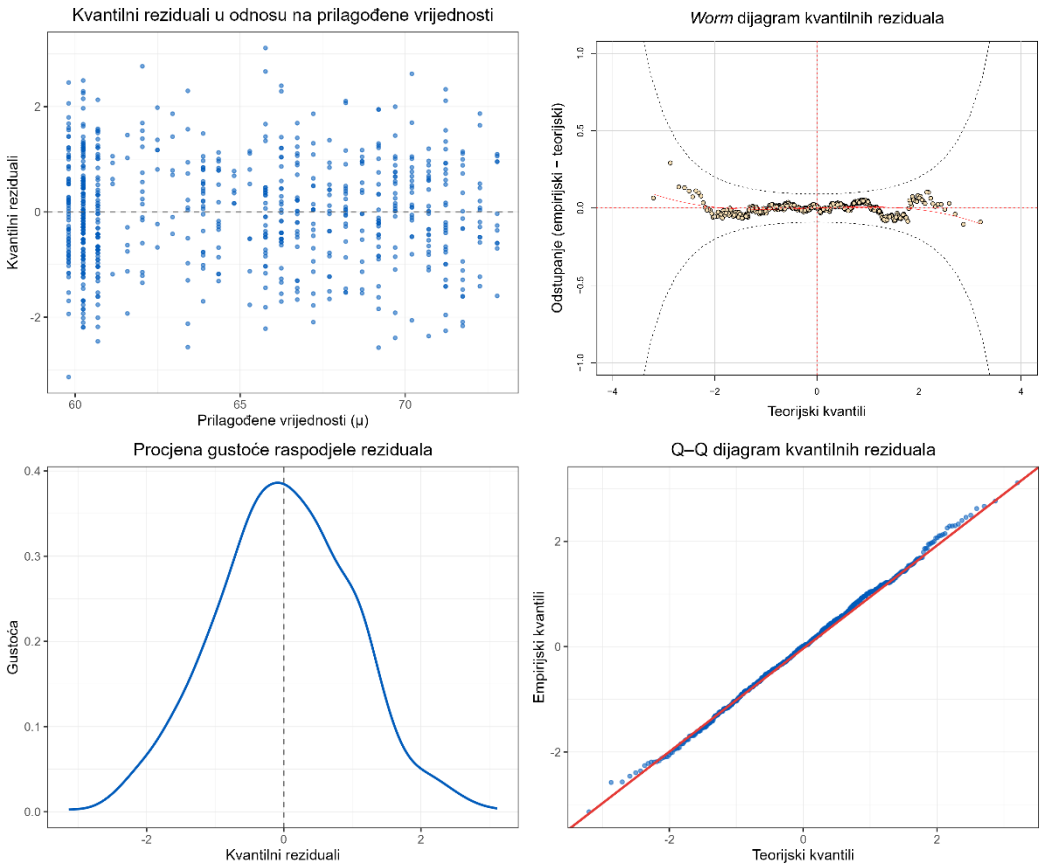
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	10 (10 – 11)	6 (6 – 7)	23 (20 – 26)
12	10 (9 – 10)	6 (6 – 6)	22 (20 – 25)
13	10 (9 – 10)	6 (6 – 6)	21 (19 – 24)
14	9 (9 – 10)	6 (5 – 6)	21 (18 – 23)
15	9 (8 – 9)	6 (5 – 6)	20 (17 – 23)
16	9 (8 – 9)	5 (5 – 6)	20 (16 – 23)
17	9 (7 – 9)	5 (5 – 6)	19 (15 – 23)
18	8 (7 – 9)	5 (5 – 5)	19 (15 – 23)
19	8 (7 – 9)	5 (5 – 5)	19 (15 – 23)
20	8 (8 – 9)	5 (5 – 5)	18 (15 – 22)
21	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	18 (16 – 22)
22	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	18 (16 – 22)
23	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	18 (16 – 22)
24	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	19 (16 – 22)
25	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	19 (17 – 22)
26	8 (8 – 9)	5 (5 – 6)	19 (17 – 22)
27	8 (8 – 9)	5 (5 – 5)	19 (17 – 22)
28	9 (8 – 9)	5 (5 – 5)	19 (17 – 22)
29	9 (8 – 9)	5 (4 – 5)	20 (16 – 22)
30	9 (8 – 9)	5 (5 – 5)	20 (17 – 22)
31	9 (8 – 9)	5 (5 – 5)	20 (18 – 23)
32	9 (8 – 10)	5 (5 – 6)	20 (18 – 23)
33	9 (8 – 10)	5 (4 – 6)	20 (18 – 24)
34	9 (8 – 10)	5 (4 – 5)	20 (18 – 24)
35	9 (8 – 10)	5 (4 – 5)	20 (18 – 23)
36	9 (8 – 10)	5 (4 – 5)	20 (17 – 23)
37	9 (8 – 10)	4 (4 – 5)	20 (16 – 23)
38	9 (7 – 10)	4 (3 – 5)	20 (15 – 24)

4.2.34. Alfa amilaza

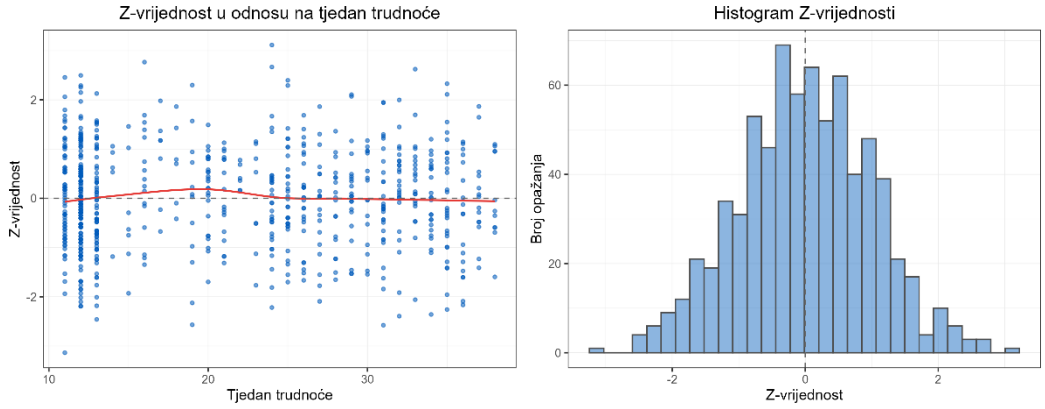
Aktivnost alfa amilaze prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=733) (tablica 10.). Medijan vrijednosti aktivnosti alfa amilaze pokazuje blagi linearni porast tijekom trudnoće uz uglavnom stabilno rasipanje. Oblik raspodjele ostaje stabilan kroz sve tjedne trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za gornju granicu referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na percentilne krivulje koje su glatke i stabilne. Kontinuirana referentna krivulja za aktivnost alfa amilaze prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 105. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). Dijagnostički grafički prikazi upućuju na dobru i stabilnu prilagodbu modela. *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti bez sustavnih obrazaca, a raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka (slike 106. i 107.). Model pouzdano opisuje referentne vrijednosti aktivnosti alfa amilaze kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 45.



Slika 105. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alfa amilaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alfa amilaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 106. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alfa amilazu.



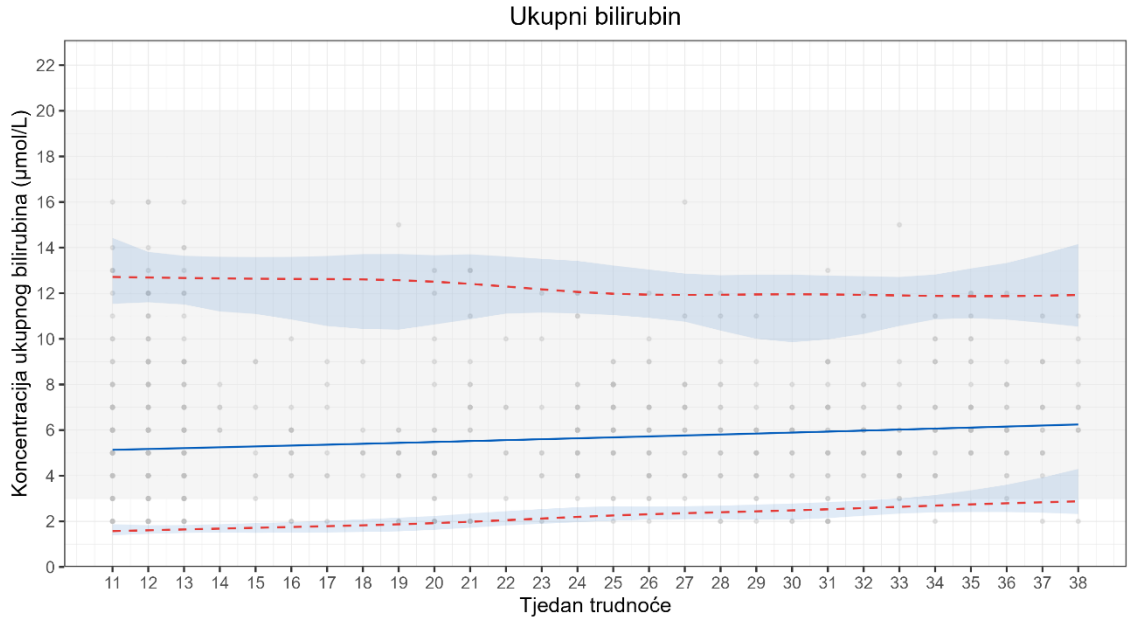
Slika 107. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alfa amilazu.

Tablica 45. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alfa amilaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

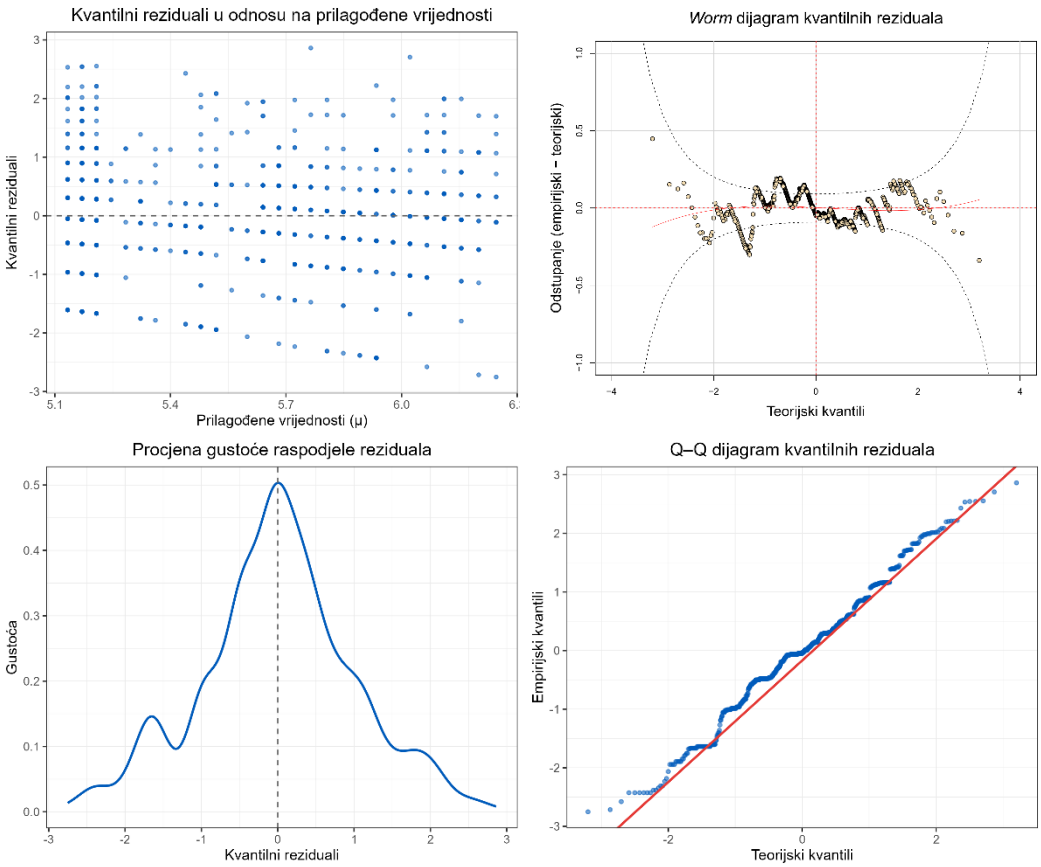
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	60 (57 – 63)	31 (28 – 34)	103 (97 – 110)
12	60 (58 – 62)	31 (28 – 33)	105 (98 – 109)
13	61 (57 – 63)	31 (28 – 33)	106 (97 – 111)
14	61 (58 – 64)	31 (29 – 34)	108 (100 – 113)
15	62 (60 – 68)	31 (29 – 36)	109 (103 – 117)
16	62 (61 – 72)	31 (29 – 38)	110 (104 – 124)
17	62 (61 – 75)	31 (29 – 40)	110 (105 – 128)
18	63 (62 – 74)	31 (29 – 39)	111 (105 – 126)
19	63 (62 – 72)	32 (30 – 39)	111 (105 – 123)
20	64 (63 – 70)	33 (31 – 39)	111 (105 – 121)
21	64 (63 – 69)	33 (31 – 38)	111 (105 – 120)
22	65 (63 – 69)	34 (32 – 38)	111 (104 – 119)
23	65 (64 – 69)	35 (32 – 38)	111 (103 – 119)
24	66 (64 – 69)	35 (33 – 39)	111 (103 – 119)
25	66 (64 – 69)	36 (34 – 39)	111 (103 – 119)
26	67 (64 – 70)	36 (34 – 39)	111 (103 – 119)
27	67 (64 – 70)	37 (34 – 39)	112 (103 – 118)
28	68 (64 – 70)	37 (34 – 40)	112 (104 – 118)
29	68 (65 – 71)	37 (35 – 40)	113 (105 – 119)
30	69 (66 – 72)	37 (35 – 41)	114 (107 – 120)
31	69 (67 – 73)	37 (35 – 41)	115 (110 – 122)
32	70 (67 – 74)	37 (35 – 41)	117 (111 – 124)
33	70 (68 – 74)	37 (34 – 41)	119 (112 – 126)
34	71 (68 – 74)	37 (34 – 41)	120 (113 – 127)
35	71 (66 – 74)	37 (33 – 41)	122 (112 – 129)
36	72 (65 – 75)	37 (32 – 41)	124 (111 – 132)
37	72 (65 – 75)	37 (31 – 41)	126 (111 – 135)
38	73 (64 – 76)	37 (30 – 41)	128 10 – 138)

4.2.35. Ukupni bilirubin

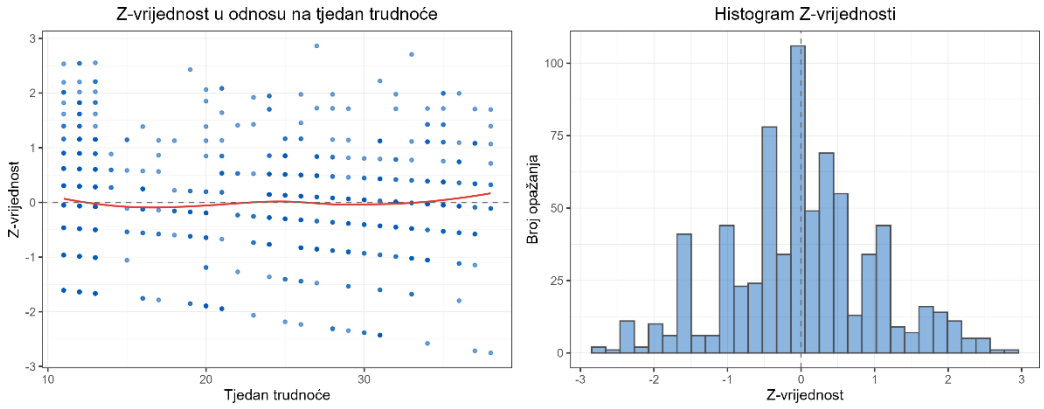
Koncentracija ukupnog bilirubina prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=727) (tablica 10.). Medijan vrijednosti koncentracije ukupnog bilirubina pokazuje vrlo blagi linearni porast, dok se rasipanje smanjuje tijekom trudnoće. Raspodjela koncentracije ukupnog bilirubina stabilno je pozitivno asimetrična kroz sve tjedne trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti gornje granice referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti bez utjecaja na glatkoću i stabilnost percentilnih krivulja (slika 108.). Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima uz blago sniženu pokrivenost gornje (97,5.) percentilne granice, bez narušavanja stabilnosti modela (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje lokalna odstupanja kvantilnih reziduala, osobito u donjem dijelu raspodjele, povezana s većim brojem diskretnih i niskih vrijednosti, što ne upućuje na nestabilnost modela. Q–Q dijagram potvrđuje dobru prilagodbu u središnjem dijelu raspodjele, a raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka (slike 109. i 110.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti koncentracije ukupnog bilirubina kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 46.



Slika 108. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnog bilirubina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnog bilirubina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 109. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupni bilirubin.



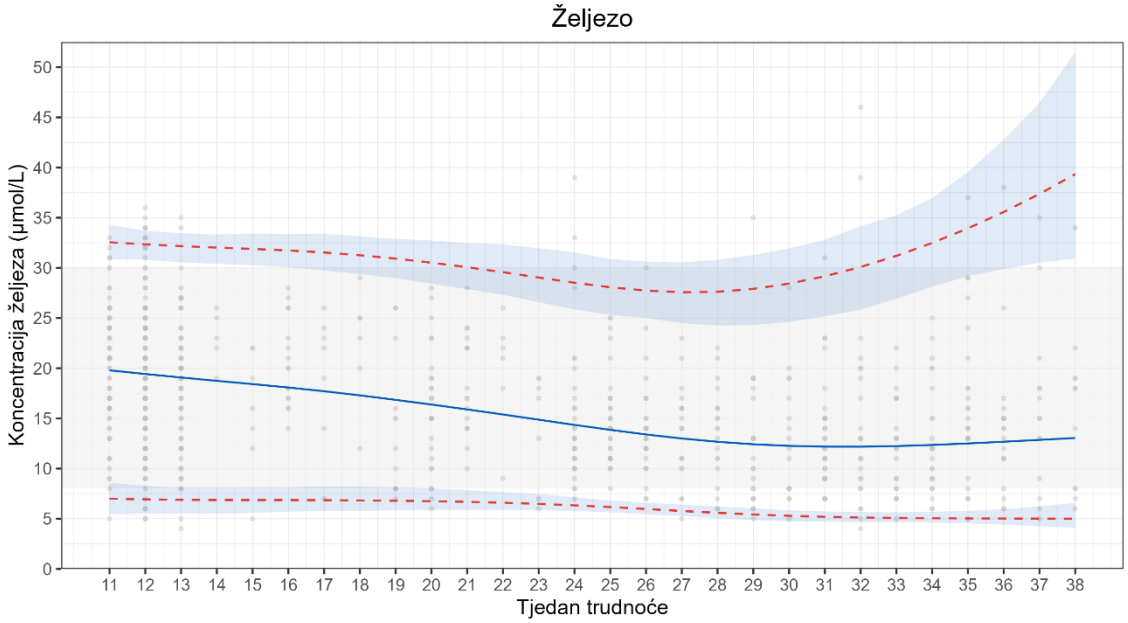
Slika 110. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupni bilirubin.

Tablica 46. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnog bilirubina (μmol/L) prema tjednu trudnoće.

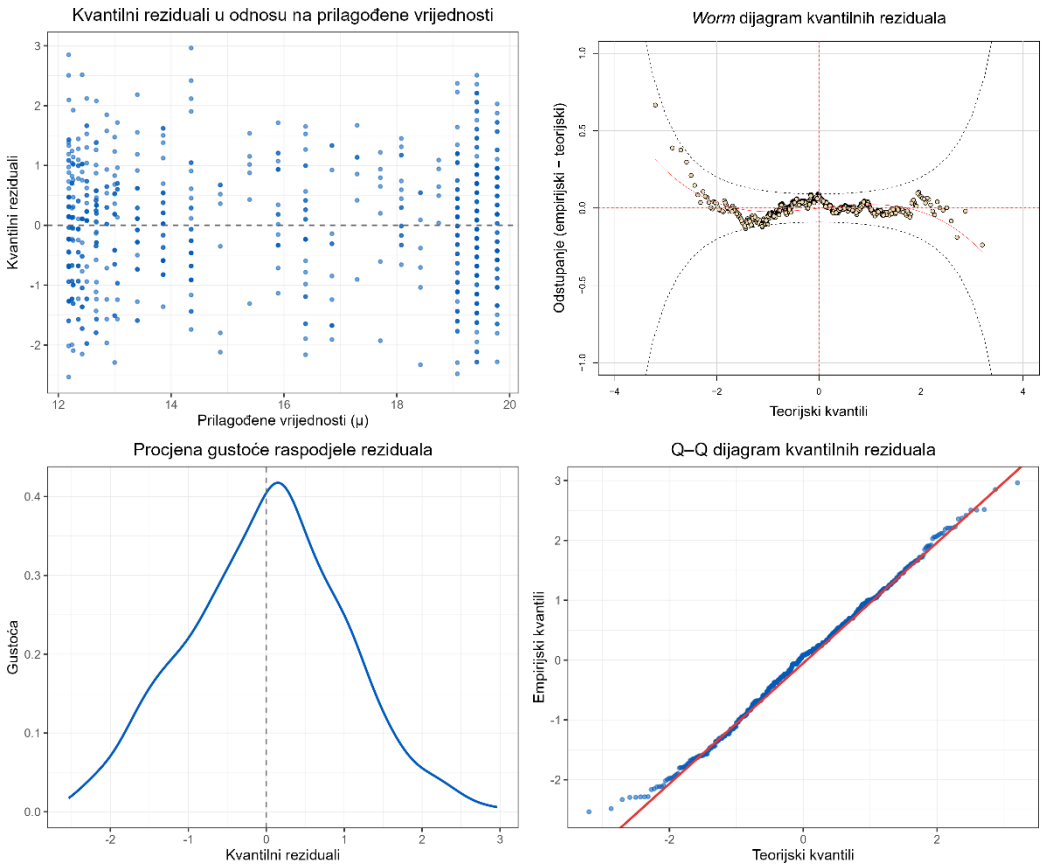
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	5 (5 – 6)	2 (1 – 2)	13 (12 – 14)
12	5 (5 – 6)	2 (1 – 2)	13 (12 – 14)
13	5 (5 – 5)	2 (1 – 2)	13 (12 – 14)
14	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (11 – 14)
15	5 (5 – 6)	2 (1 – 2)	13 (11 – 14)
16	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (11 – 14)
17	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (11 – 14)
18	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (10 – 14)
19	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (10 – 14)
20	5 (5 – 6)	2 (2 – 2)	13 (11 – 14)
21	6 (5 – 6)	2 (2 – 2)	12 (11 – 14)
22	6 (5 – 6)	2 (2 – 2)	12 (11 – 14)
23	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (11 – 14)
24	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (11 – 13)
25	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (11 – 13)
26	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (11 – 13)
27	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (11 – 13)
28	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (10 – 13)
29	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (10 – 13)
30	6 (5 – 6)	2 (2 – 3)	12 (10 – 13)
31	6 (5 – 6)	3 (2 – 3)	12 (10 – 13)
32	6 (5 – 6)	3 (2 – 3)	12 (10 – 13)
33	6 (6 – 6)	3 (2 – 3)	12 (11 – 13)
34	6 (6 – 6)	3 (2 – 3)	12 (11 – 13)
35	6 (6 – 7)	3 (2 – 3)	12 (11 – 13)
36	6 (6 – 7)	3 (2 – 4)	12 (11 – 13)
37	6 (6 – 7)	3 (2 – 4)	12 (11 – 14)
38	6 (6 – 8)	3 (2 – 4)	12 (11 – 14)

4.2.36. Željezo

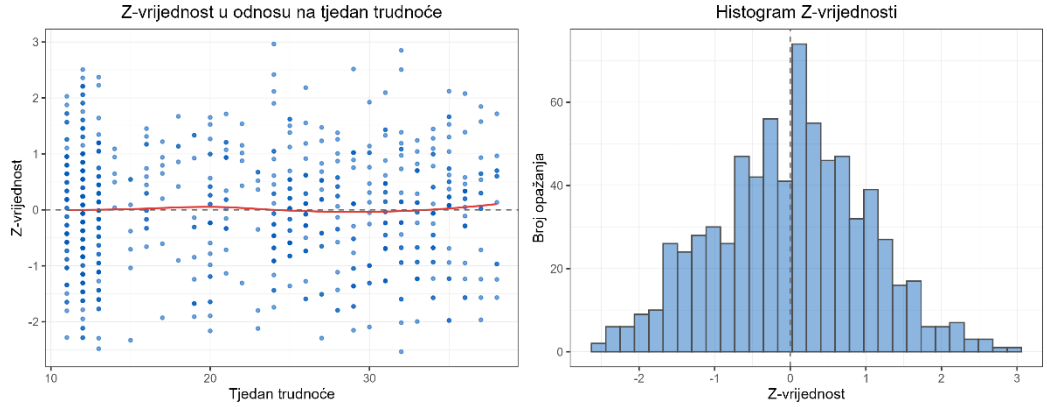
Koncentracija željeza prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=733) (tablica 10.). Medijan koncentracije željeza pokazuje blagu nelinearnu promjenu tijekom trudnoće uz smanjenje u kasnijim tjednima. Rasipanje se značajno povećava u trećem tromjesečju zbog dominantnog širenja raspodjele prema višim percentilima. Posljedično raspodjela koncentracije željeza postaje asimetrična s produženjem gornjeg repa raspodjele što upućuje na pojavu pozitivne asimetrije. Kontinuirana referentna krivulja za koncentraciju željeza prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 111. Pokrivenost procijenjenih percentila u skladu je s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz izraženija lokalna odstupanja u donjim kvantilima koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 112. i 113.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju željeza kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 47.



Slika 111. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije željeza prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije željeza prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 112. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za željezo.



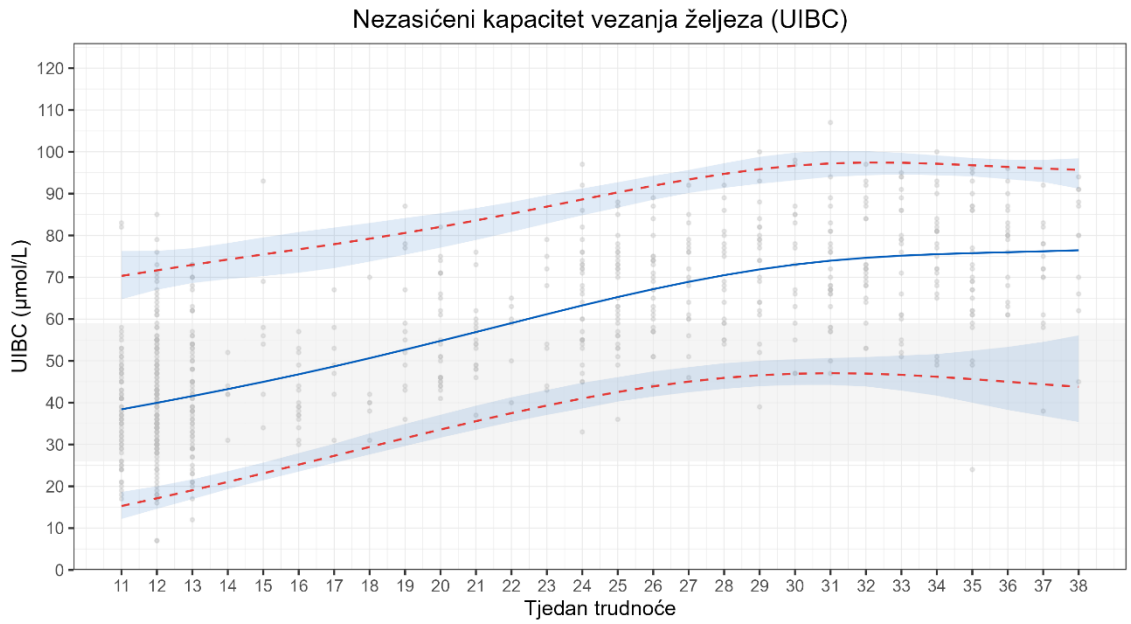
Slika 113. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za željezo.

Tablica 47. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju željeza (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

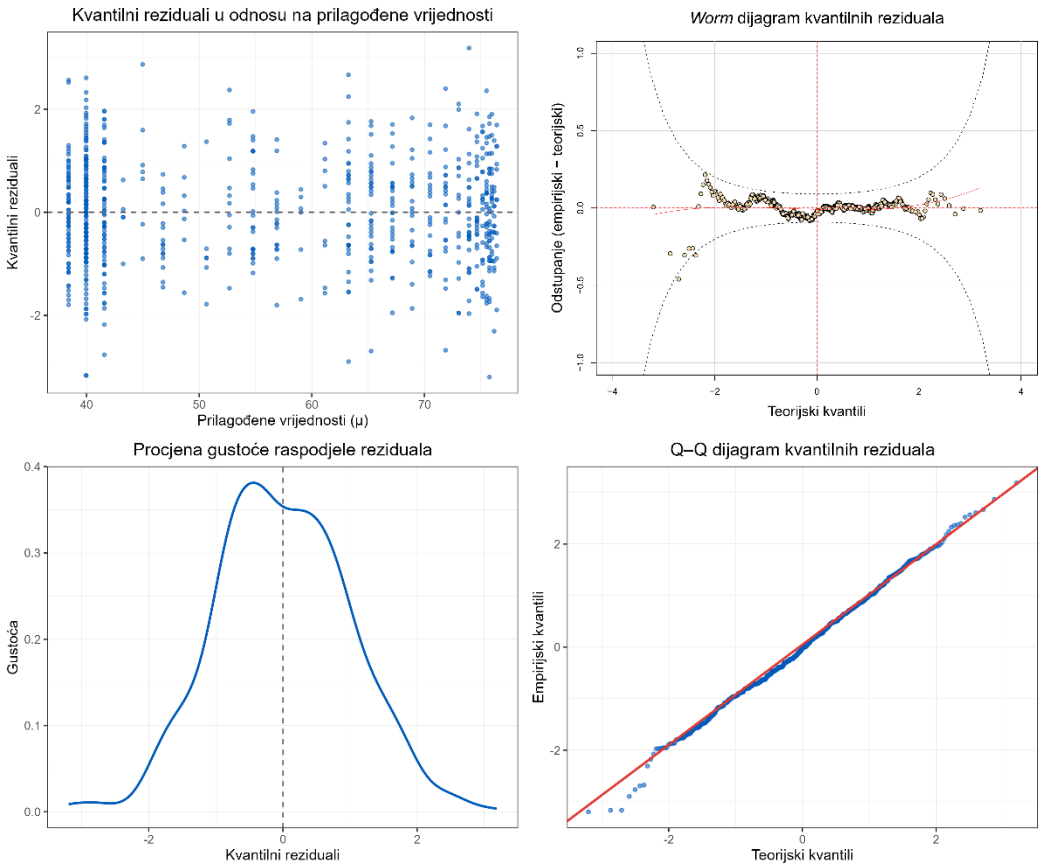
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	20 (19 – 21)	7 (5 – 9)	33 (31 – 34)
12	19 (19 – 20)	7 (6 – 8)	32 (31 – 34)
13	19 (18 – 20)	7 (6 – 8)	32 (31 – 33)
14	19 (18 – 20)	7 (6 – 8)	32 (30 – 33)
15	18 (18 – 19)	7 (6 – 8)	32 (30 – 33)
16	18 (17 – 19)	7 (6 – 8)	32 (30 – 33)
17	18 (17 – 19)	7 (6 – 8)	32 (30 – 33)
18	17 (16 – 19)	7 (6 – 8)	31 (29 – 33)
19	17 (16 – 18)	7 (6 – 8)	31 (29 – 33)
20	16 (15 – 18)	7 (6 – 8)	31 (28 – 33)
21	16 (15 – 17)	7 (6 – 8)	30 (28 – 32)
22	15 (15 – 17)	7 (6 – 8)	30 (27 – 32)
23	15 (14 – 16)	6 (6 – 7)	29 (27 – 32)
24	14 (14 – 15)	6 (6 – 7)	29 (26 – 32)
25	14 (13 – 15)	6 (6 – 7)	28 (25 – 31)
26	13 (13 – 14)	6 (5 – 7)	28 (25 – 31)
27	13 (12 – 14)	6 (5 – 6)	28 (25 – 31)
28	13 (12 – 14)	6 (5 – 6)	28 (24 – 31)
29	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	28 (24 – 31)
30	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	28 (25 – 32)
31	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	29 (25 – 33)
32	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	30 (26 – 34)
33	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	31 (27 – 35)
34	12 (11 – 13)	5 (5 – 6)	32 (28 – 37)
35	13 (11 – 14)	5 (5 – 6)	34 (29 – 40)
36	13 (11 – 14)	5 (4 – 6)	36 (30 – 43)
37	13 (11 – 15)	5 (4 – 6)	37 (31 – 46)
38	13 (11 – 16)	5 (4 – 7)	39 (31 – 51)

4.2.37. Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC)

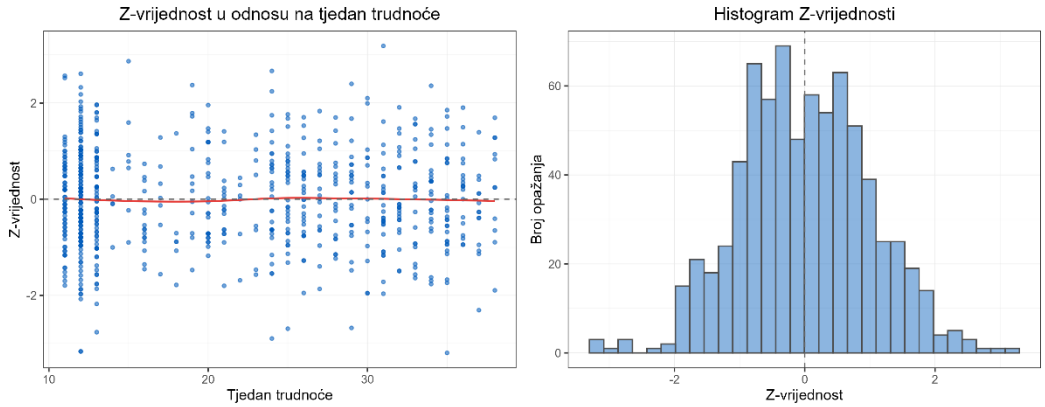
Koncentracija nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC) prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=733) (tablica 10.). Medijan koncentracije UIBC-a pokazuje izražen nelinearan porast do 30. tjedna trudnoće, nakon čega porast postaje blaži i postaje stabilniji sve do kraja trudnoće. Rasipanje koncentracije UIBC-a se blago smanjuje do 30. tjedna trudnoće nakon čega se postupno povećava osobito u gornjim dijelovima raspodjele. Oblik raspodjele ima izraženu pozitivnu asimetriju u ranijim tjednima, prelazi u približno simetričnu sredinom trudnoće te zatim u blago negativno asimetričnu raspodjelu u kasnijim tjednima trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja UIBC-a prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 114. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima uz blago sniženu pokrivenost donje (2,5.) percentilne granice, bez narušavanja stabilnosti modela (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz blaga sustavna odstupanja u donjim dijelovima raspodjele koja ne utječu na stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 115. i 116.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti koncentracije UIBC-a kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 48.



Slika 114. Kontinuirana referentna krivulja nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti UIBC prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 115. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC).



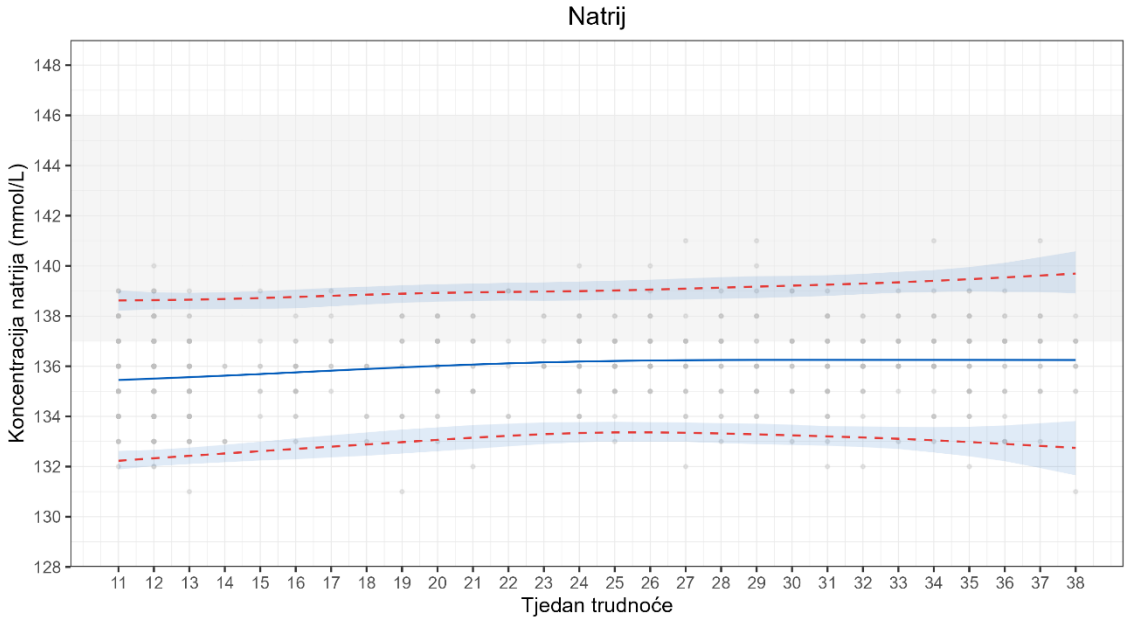
Slika 116. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC).

Tablica 48. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

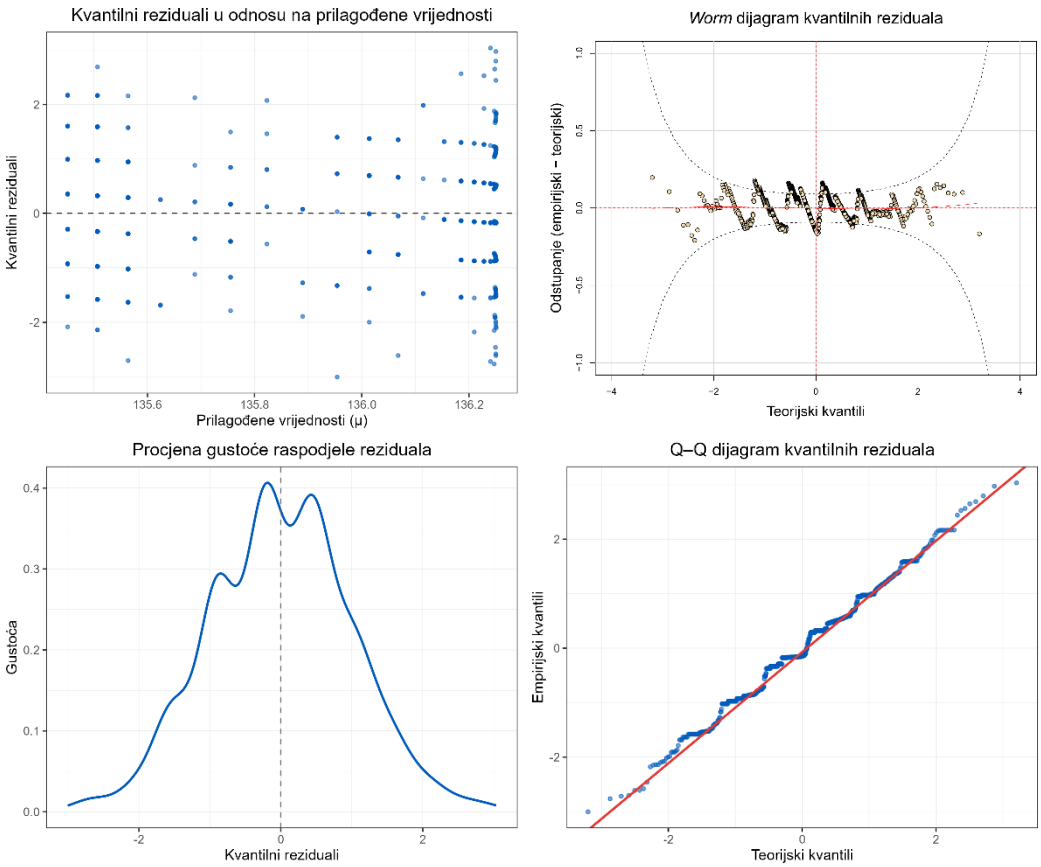
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	38 (37 – 40)	15 (12 – 19)	70 (65 – 76)
12	40 (38 – 42)	17 (15 – 20)	72 (67 – 76)
13	42 (40 – 43)	19 (17 – 22)	73 (69 – 77)
14	43 (42 – 45)	21 (19 – 24)	74 (70 – 78)
15	45 (43 – 47)	23 (21 – 26)	75 (70 – 80)
16	47 (45 – 49)	25 (24 – 28)	77 (71 – 81)
17	49 (47 – 51)	27 (26 – 30)	78 (72 – 82)
18	51 (49 – 53)	29 (28 – 33)	79 (74 – 83)
19	53 (50 – 55)	32 (30 – 35)	81 (75 – 84)
20	55 (53 – 57)	34 (32 – 37)	82 (77 – 85)
21	57 (55 – 59)	36 (34 – 39)	84 (79 – 87)
22	59 (57 – 61)	37 (35 – 41)	85 (81 – 88)
23	61 (59 – 63)	39 (37 – 43)	87 (83 – 90)
24	63 (61 – 65)	41 (39 – 45)	89 (85 – 91)
25	65 (64 – 67)	43 (40 – 46)	90 (87 – 93)
26	67 (65 – 69)	44 (41 – 47)	92 (89 – 94)
27	69 (67 – 71)	45 (42 – 48)	93 (90 – 96)
28	70 (69 – 73)	46 (43 – 49)	95 (91 – 97)
29	72 (70 – 74)	47 (44 – 50)	96 (92 – 99)
30	73 (71 – 75)	47 (44 – 50)	97 (93 – 100)
31	74 (72 – 76)	47 (44 – 51)	97 (94 – 100)
32	75 (73 – 77)	47 (44 – 51)	97 (94 – 100)
33	75 (73 – 77)	47 (43 – 51)	97 (95 – 100)
34	76 (73 – 78)	46 (42 – 52)	97 (94 – 99)
35	76 (73 – 78)	46 (40 – 52)	97 (94 – 98)
36	76 (73 – 78)	45 (38 – 53)	96 (93 – 98)
37	76 (73 – 79)	44 (37 – 55)	96 (93 – 98)
38	76 (72 – 79)	44 (35 – 56)	96 (91 – 98)

4.2.38. Natrij

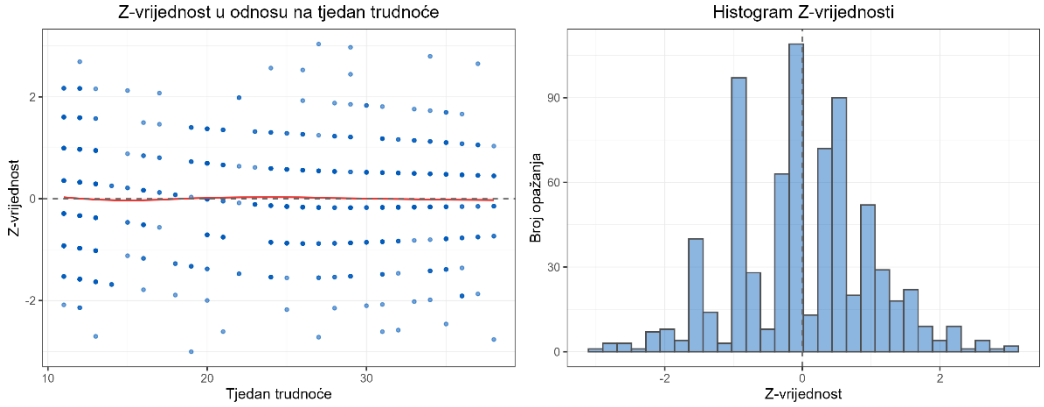
Koncentracija natrija prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=735) (tablica 10.). Medijan vrijednosti koncentracije natrija pokazuje vrlo blagi nelinearni porast, dok je rasipanje koncentracije natrija uglavnom stabilno uz blage promjene u rubnim percentilima pred kraj trudnoće. Raspodjela koncentracije natrija stabilna je tijekom cijelog trajanja trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije natrija prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 117. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala uglavnom unutar 95% intervala pouzdanosti uz blagu lokalnu heterogenost kvantilnih reziduala povezanih s većim brojem diskretnih ponavljajućih vrijednosti, što ne upućuje na nestabilnost modela. Q–Q dijagram potvrđuje dobru prilagodbu u središnjem dijelu raspodjele, a raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez sistemskih pogrešaka (slike 118. i 119.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti koncentracije natrija kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 49.



Slika 117. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije natrija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije natrija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 118. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za natrij.



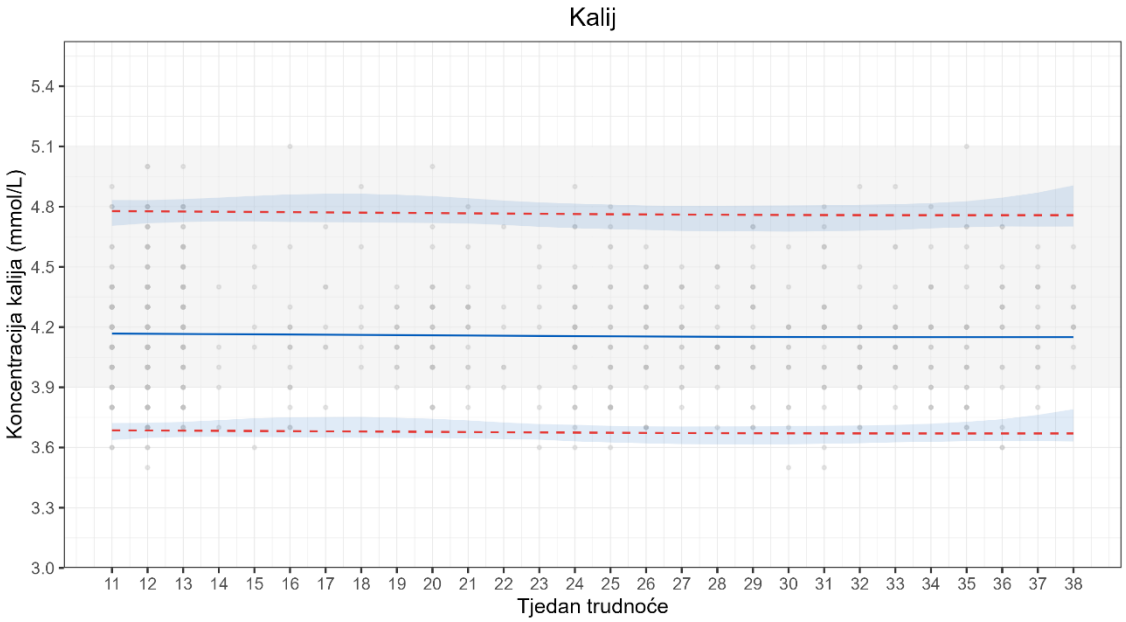
Slika 119. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za natrij.

Tablica 49. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju natrija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

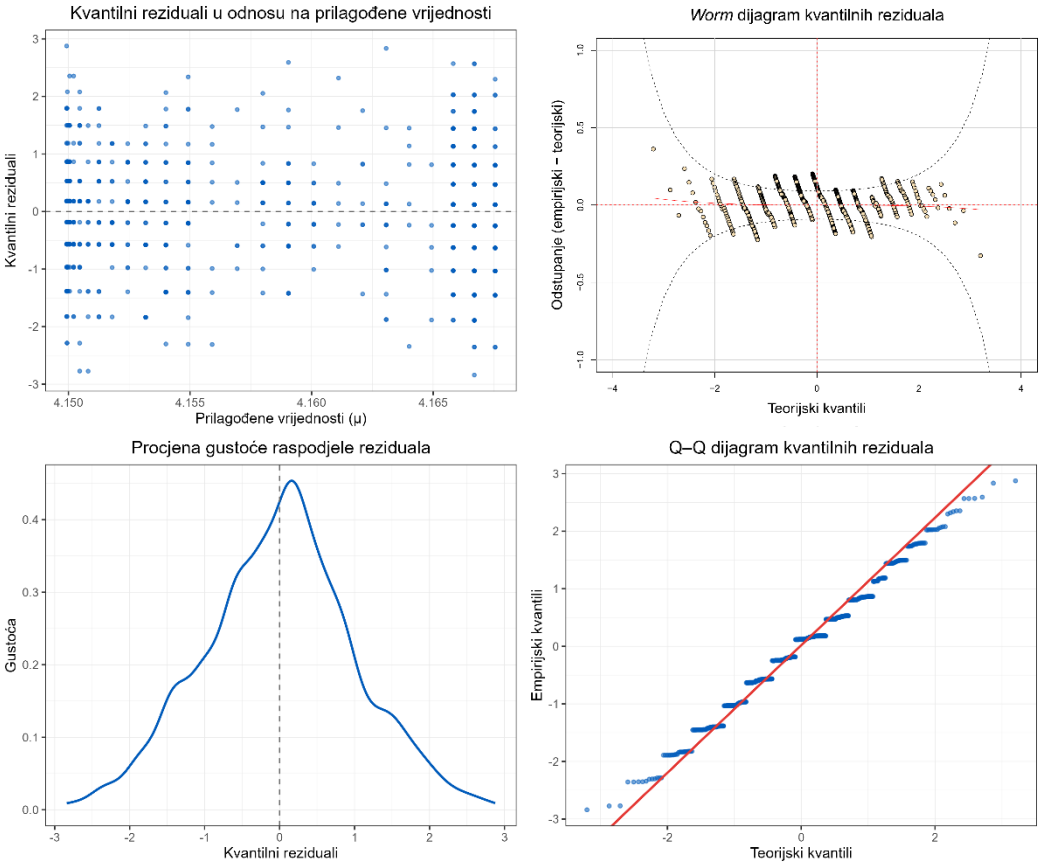
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	135 (135 – 136)	132 (132 – 133)	139 (138 – 139)
12	136 (135 – 136)	132 (132 – 133)	139 (138 – 139)
13	136 (135 – 136)	132 (132 – 133)	139 (138 – 139)
14	136 (135 – 136)	133 (132 – 133)	139 (138 – 139)
15	136 (135 – 136)	133 (132 – 133)	139 (138 – 139)
16	136 (135 – 136)	133 (132 – 133)	139 (138 – 139)
17	136 (136 – 136)	133 (132 – 133)	139 (138 – 139)
18	136 (136 – 136)	133 (132 – 133)	139 (138 – 139)
19	136 (136 – 136)	133 (133 – 133)	139 (139 – 139)
20	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
21	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
22	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
23	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
24	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
25	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
26	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
27	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 139)
28	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
29	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
30	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
31	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
32	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
33	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
34	136 (136 – 136)	133 (133 – 134)	139 (139 – 140)
35	136 (136 – 136)	133 (132 – 134)	139 (139 – 140)
36	136 (136 – 137)	133 (132 – 134)	140 (139 – 140)
37	136 (136 – 137)	133 (132 – 134)	140 (139 – 140)
38	136 (136 – 137)	133 (132 – 134)	140 (139 – 141)

4.2.39. Kalij

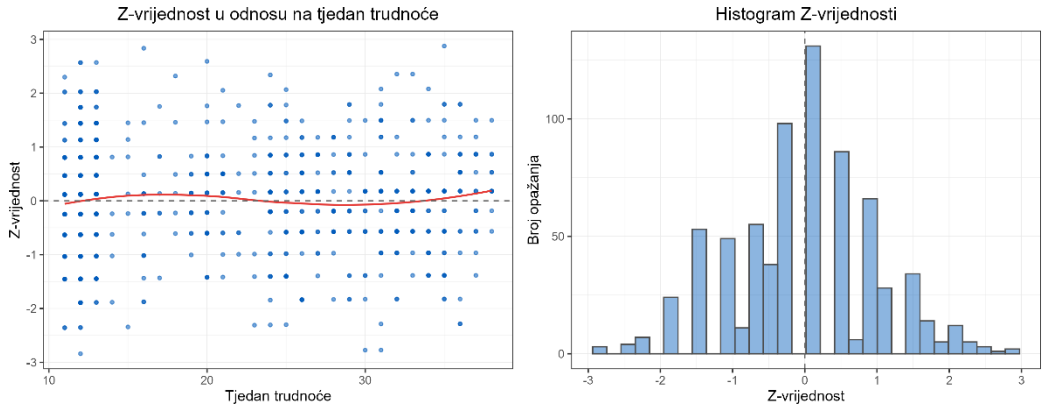
Koncentracija kalija prema tjednu trudnoće modelirana je primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=735) (tablica 10.). Medijan vrijednosti koncentracije kalija te rasipanje koncentracije kao i oblik raspodjele stabilni su tijekom cijelog trajanja trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalija prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 120. Pokrivenost procijenjenih percentila je smanjena u odnosu na teorijska očekivanja što je u skladu s izraženom diskretnom prirodom mjerenja koncentracije kalij, ali ne utječe na stabilnost modela (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje lokalna odstupanja kvantilnih reziduala koja djelomično prelaze granice 95% intervala pouzdanosti, pri čemu je uočen karakterističan cik-cak uzorak uzrokovan velikim brojem diskretnih i ponavljajućih vrijednosti koncentracije kalija, a ne sistemskom pogreškom modela. Q–Q dijagram potvrđuje dobru prilagodbu u središnjem dijelu raspodjele, dok su manja odstupanja u repovima u skladu s diskretnom raspodjelom podataka. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti približno je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka trendova ili sistemskih pogrešaka (slike 121. i 122.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti koncentracije kalija kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 50.



Slika 120. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kalija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 121. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kalij.



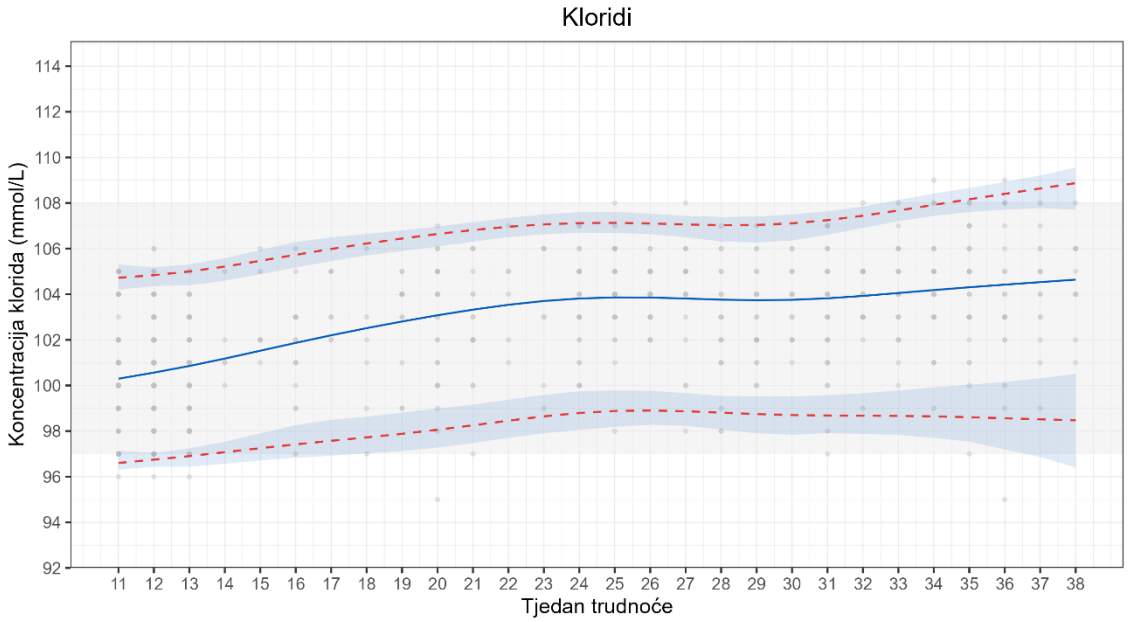
Slika 122. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kalij.

Tablica 50. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kalija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

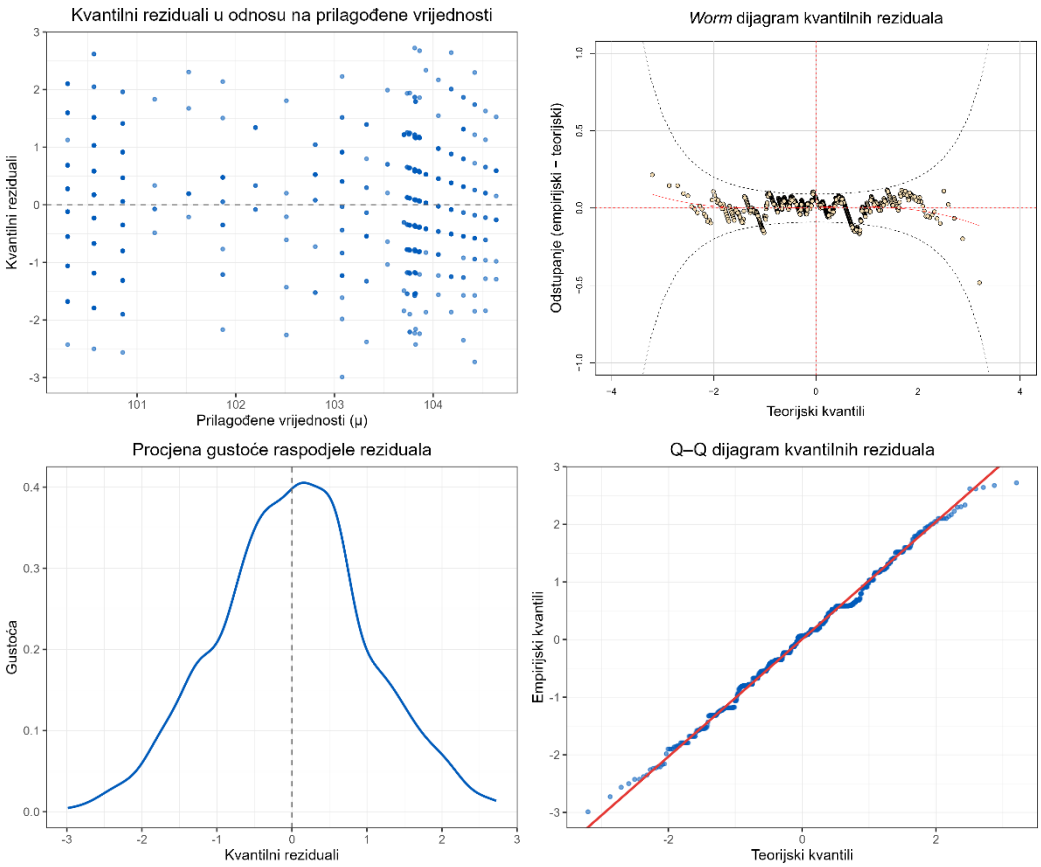
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
12	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
13	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,7 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
14	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,7 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
15	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,7 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,9)
16	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,7 – 3,8)	4,8 (4,7 – 4,9)
17	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,8)	4,8 (4,7 – 4,9)
18	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,8)	4,8 (4,7 – 4,9)
19	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,9)
20	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,9)
21	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
22	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
23	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
24	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
25	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
26	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
27	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
28	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
29	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
30	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
31	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
32	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
33	4,2 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
34	4,1 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
35	4,1 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
36	4,1 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,7)	4,8 (4,7 – 4,8)
37	4,1 (4,1 – 4,2)	3,7 (3,6 – 3,8)	4,8 (4,7 – 4,9)
38	4,2 (4,1 – 4,3)	3,7 (3,6 – 3,8)	4,8 (4,7 – 4,9)

4.2.40. Kloridi

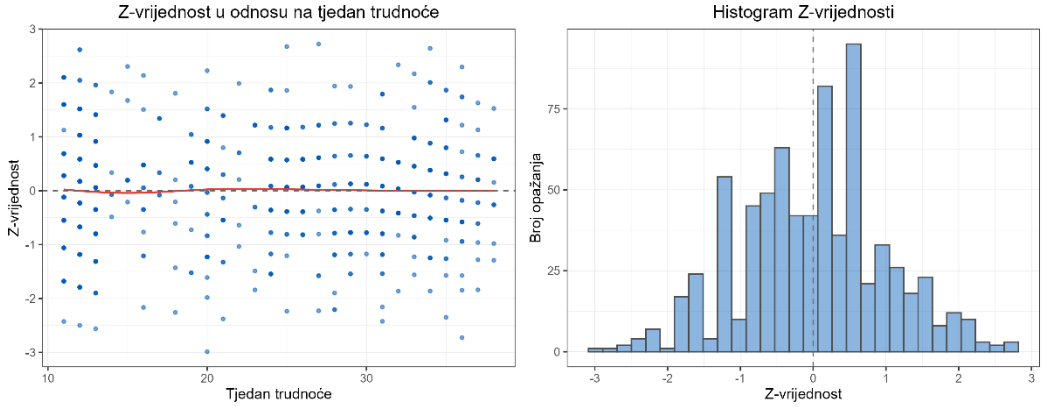
Koncentracija klorida je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCPEo raspodjelu (N=738) (tablica 10.). Medijan i rasipanje koncentracije klorida pokazuju izražene nelinearne promjene tijekom trudnoće s povećanjem koncentracije do sredine trudnoće nakon čega slijedi plato te ponovno blagi porast koncentracije do kraja trudnoće. Oblik raspodjele je blago negativno asimetričan s diskretno izraženijim donjim repom u kasnijim tjednima trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije klorida prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 123. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima uz blago sniženu pokrivenost gornje (97,5.) percentilne granice, bez narušavanja stabilnosti modela (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala uglavnom unutar 95% intervala pouzdanosti uz blagu lokalnu heterogenost kvantilnih reziduala, koja ne upućuje na sistemska odstupanja modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 124. i 125.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju klorida kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 51.



Slika 123. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije klorida prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije klorida prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 124. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kloride.



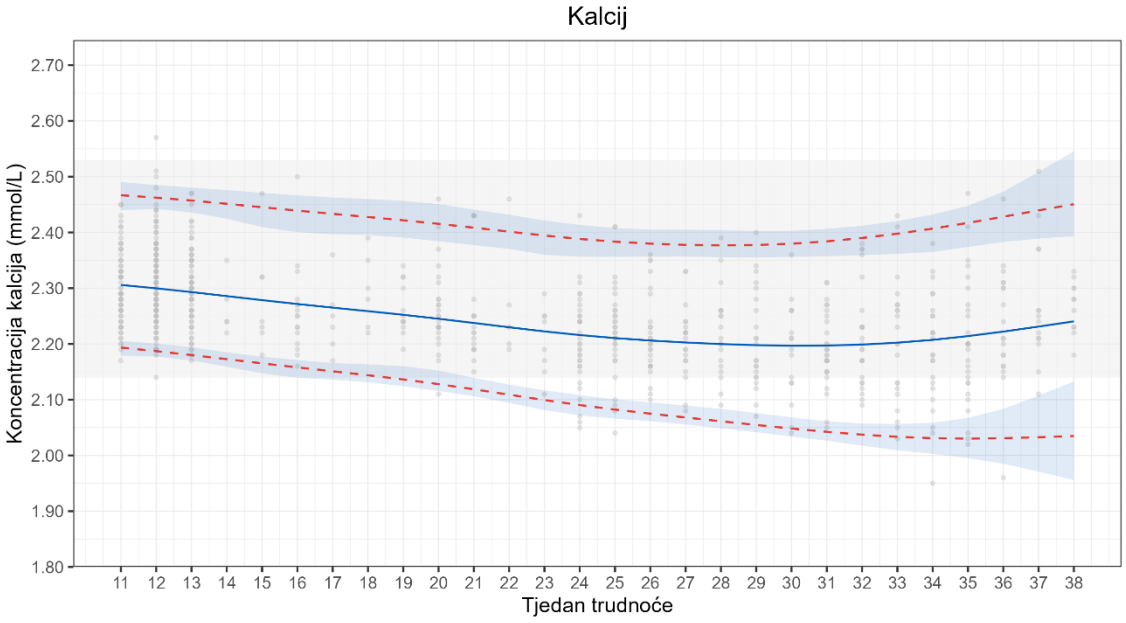
Slika 125. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kloride.

Tablica 51. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju klorida (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

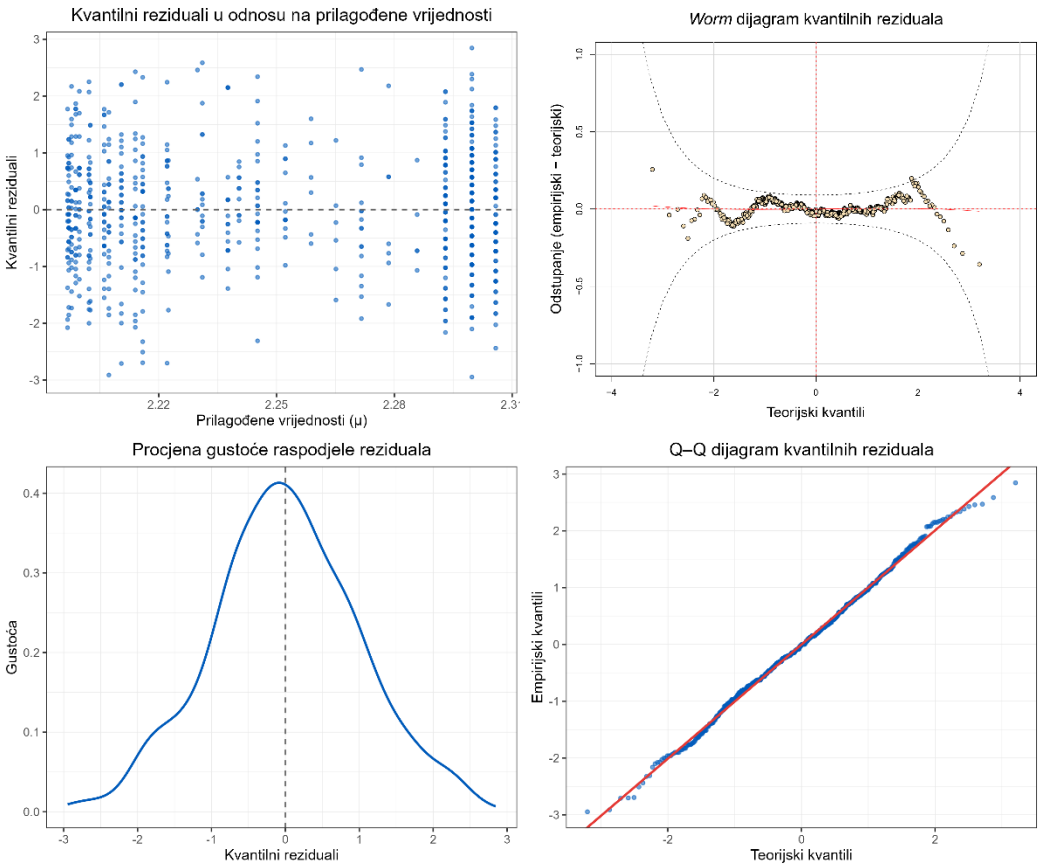
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	100 (100 – 101)	97 (96 – 97)	105 (104 – 105)
12	101 (100 – 101)	97 (96 – 97)	105 (104 – 105)
13	101 (100 – 101)	97 (96 – 97)	105 (104 – 105)
14	101 (101 – 102)	97 (97 – 98)	105 (105 – 106)
15	102 (101 – 102)	97 (97 – 98)	105 (105 – 106)
16	102 (101 – 102)	97 (97 – 98)	106 (105 – 106)
17	102 (102 – 103)	98 (97 – 98)	106 (105 – 106)
18	103 (102 – 103)	98 (97 – 99)	106 (106 – 107)
19	103 (102 – 103)	98 (97 – 99)	106 (106 – 107)
20	103 (103 – 104)	98 (97 – 99)	107 (106 – 107)
21	103 (103 – 104)	98 (97 – 99)	107 (106 – 107)
22	104 (103 – 104)	98 (98 – 99)	107 (107 – 107)
23	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
24	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
25	104 (104 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
26	104 (104 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
27	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 107)
28	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (106 – 107)
29	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (106 – 107)
30	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (106 – 107)
31	104 (103 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
32	104 (104 – 104)	99 (98 – 100)	107 (107 – 108)
33	104 (104 – 105)	99 (98 – 100)	108 (107 – 108)
34	104 (104 – 105)	99 (98 – 100)	108 (107 – 108)
35	104 (104 – 105)	99 (98 – 100)	108 (108 – 109)
36	104 (104 – 105)	99 (97 – 100)	108 (108 – 109)
37	105 (104 – 105)	99 (97 – 100)	109 (108 – 109)
38	105 (104 – 105)	98 (96 – 101)	109 (108 – 110)

4.2.41. Kalcij

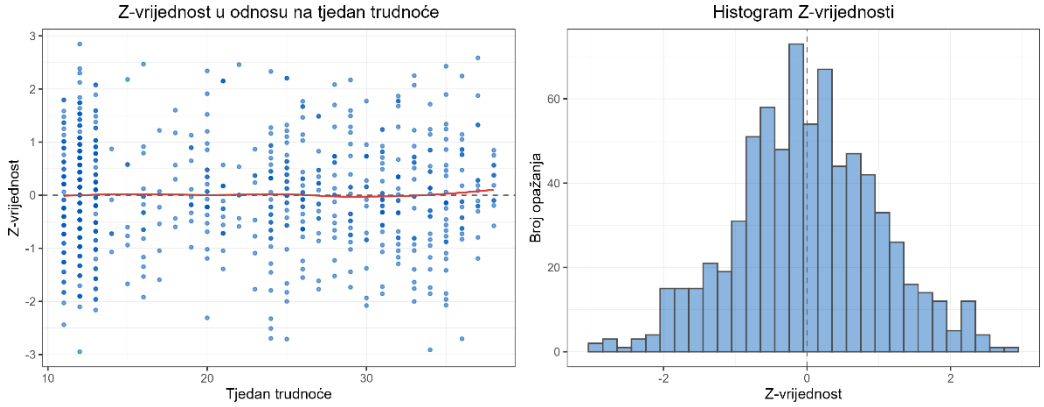
Koncentracija kalcija je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCTo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan koncentracije kalcija pokazuje nelinearni pad do približno 30. tjedna trudnoće nakon čega slijedi blagi porast do kraja trudnoće. Rasipanje koncentracije kalcija je uglavnom stabilno do približno 30. tjedna trudnoće, a zatim se blago povećava. Oblik raspodjele je blago pozitivno asimetričan u ranijoj trudnoći, dok se prema kraju trudnoće približava simetričnijoj raspodjeli, uz izraženija odstupanja u repovima. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalcija prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 126. Pokrivenost procijenjenih percentila uglavnom je u skladu s teorijskim očekivanjima uz blago sniženu pokrivenost gornje (97,5.) percentilne granice, bez narušavanja stabilnosti modela (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz izraženije lokalne devijacije u gornjem repu raspodjele bez utjecaja na ukupnu stabilnost modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 127. i 128.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju kalcija kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 52.



Slika 126. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalcija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kalcija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 127. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kalcij.



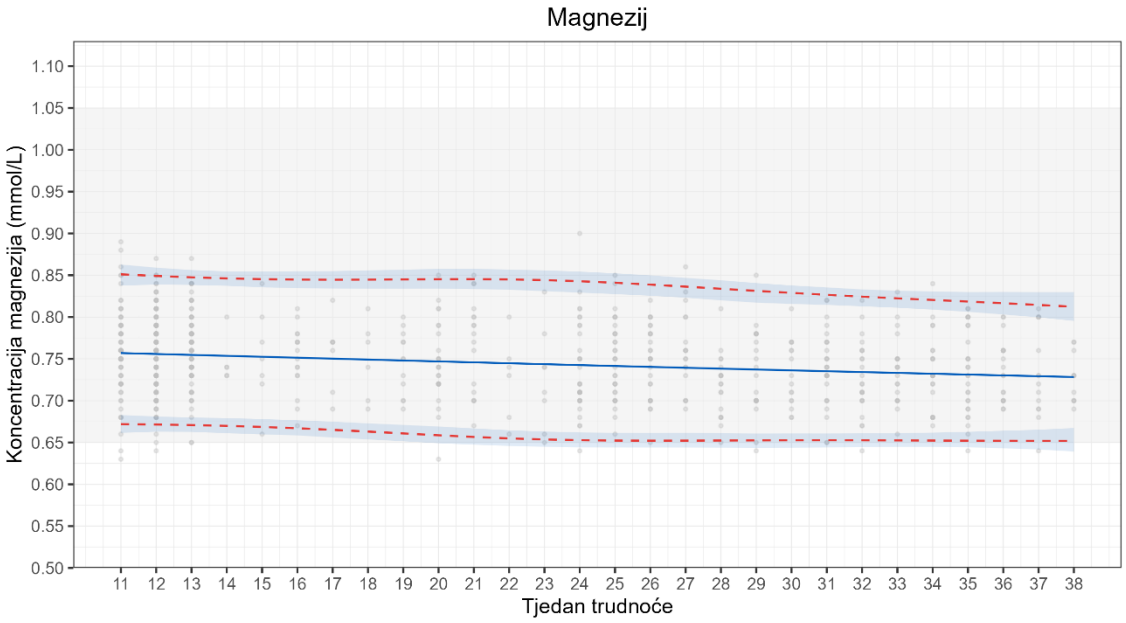
Slika 128. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kalcij.

Tablica 52. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kalcija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

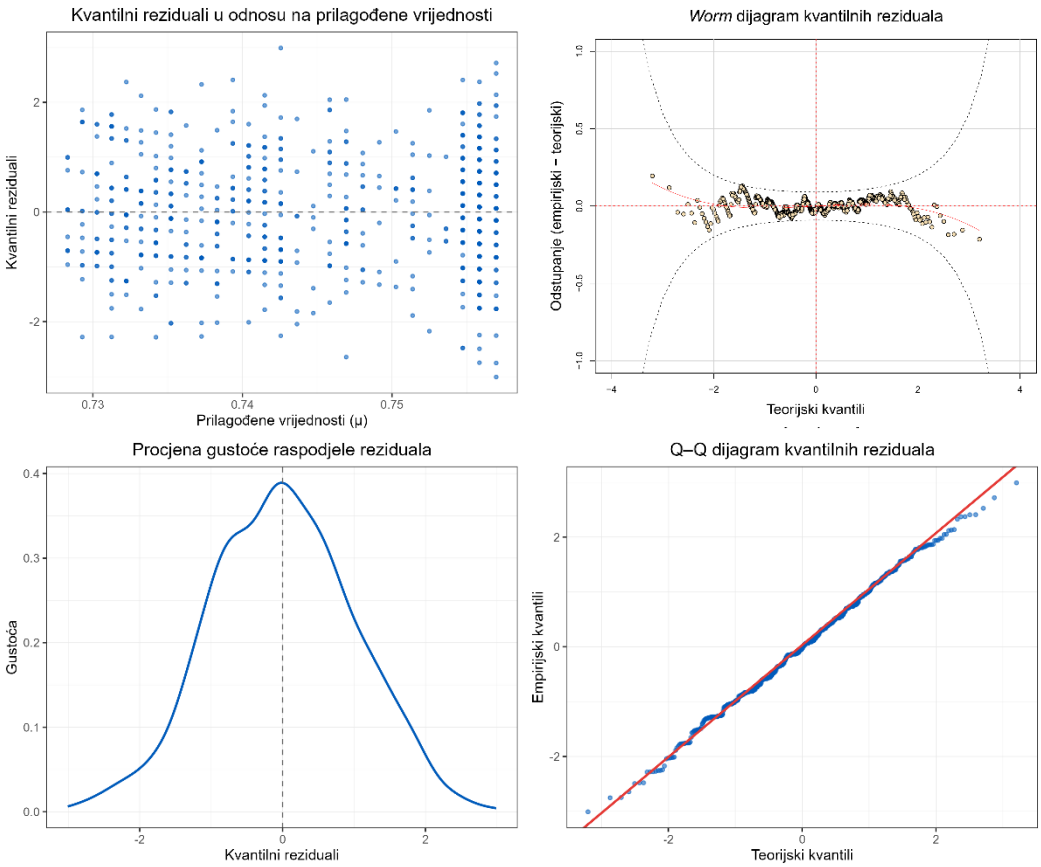
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	2,31 (2,29 – 2,32)	2,19 (2,18 – 2,21)	2,47 (2,44 – 2,49)
12	2,30 (2,29 – 2,31)	2,19 (2,18 – 2,20)	2,46 (2,44 – 2,48)
13	2,29 (2,28 – 2,30)	2,18 (2,17 – 2,19)	2,46 (2,44 – 2,48)
14	2,29 (2,27 – 2,30)	2,17 (2,16 – 2,18)	2,45 (2,42 – 2,48)
15	2,28 (2,26 – 2,29)	2,17 (2,15 – 2,18)	2,45 (2,41 – 2,47)
16	2,27 (2,25 – 2,28)	2,16 (2,14 – 2,17)	2,44 (2,40 – 2,47)
17	2,27 (2,25 – 2,28)	2,15 (2,14 – 2,17)	2,43 (2,40 – 2,46)
18	2,26 (2,25 – 2,27)	2,14 (2,13 – 2,16)	2,43 (2,40 – 2,46)
19	2,25 (2,24 – 2,27)	2,14 (2,12 – 2,16)	2,42 (2,39 – 2,46)
20	2,25 (2,23 – 2,27)	2,13 (2,12 – 2,15)	2,42 (2,38 – 2,45)
21	2,24 (2,23 – 2,26)	2,12 (2,11 – 2,14)	2,41 (2,38 – 2,44)
22	2,23 (2,22 – 2,24)	2,11 (2,09 – 2,13)	2,40 (2,37 – 2,43)
23	2,22 (2,20 – 2,23)	2,10 (2,08 – 2,12)	2,39 (2,36 – 2,42)
24	2,22 (2,19 – 2,23)	2,09 (2,07 – 2,11)	2,39 (2,36 – 2,41)
25	2,21 (2,19 – 2,22)	2,08 (2,07 – 2,10)	2,38 (2,36 – 2,41)
26	2,21 (2,19 – 2,22)	2,07 (2,06 – 2,09)	2,38 (2,36 – 2,40)
27	2,20 (2,19 – 2,22)	2,07 (2,06 – 2,09)	2,38 (2,36 – 2,40)
28	2,20 (2,19 – 2,22)	2,06 (2,05 – 2,08)	2,38 (2,36 – 2,40)
29	2,20 (2,19 – 2,21)	2,05 (2,04 – 2,08)	2,38 (2,36 – 2,40)
30	2,20 (2,18 – 2,21)	2,05 (2,03 – 2,07)	2,38 (2,36 – 2,40)
31	2,20 (2,18 – 2,21)	2,04 (2,03 – 2,06)	2,38 (2,36 – 2,41)
32	2,20 (2,18 – 2,21)	2,04 (2,02 – 2,06)	2,39 (2,36 – 2,41)
33	2,20 (2,17 – 2,22)	2,03 (2,01 – 2,06)	2,40 (2,36 – 2,42)
34	2,21 (2,18 – 2,22)	2,03 (2,00 – 2,06)	2,41 (2,37 – 2,43)
35	2,21 (2,19 – 2,23)	2,03 (2,00 – 2,07)	2,42 (2,37 – 2,45)
36	2,22 (2,20 – 2,24)	2,03 (1,99 – 2,08)	2,43 (2,38 – 2,47)
37	2,23 (2,21 – 2,27)	2,03 (1,97 – 2,11)	2,44 (2,39 – 2,51)
38	2,24 (2,21 – 2,29)	2,03 (1,96 – 2,13)	2,45 (2,39 – 2,55)

4.2.42. Magnezij

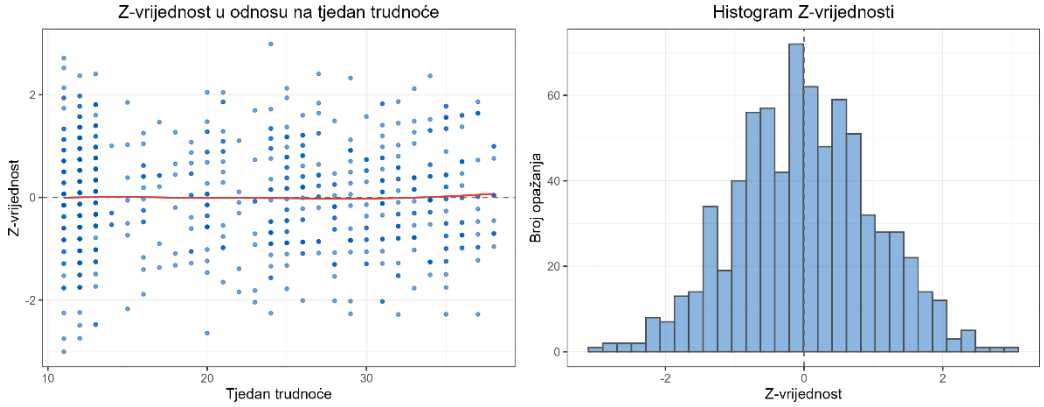
Koncentracija magnezija je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=736) (tablica 10.). Medijan koncentracije magnezija pokazuje vrlo blagi gotovo linearni pad tijekom trudnoće. Rasipanje koncentracije magnezija pokazuje vrlo blage promjene tijekom trudnoće, bez značajnih varijacija, dok je oblik raspodjele stabilan kroz cijeli tijek trudnoće. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije magnezija prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 129. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti uz vrlo blaga lokalna odstupanja u repovima raspodjele bez narušavanja stabilnosti modela. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 130. i 131.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju magnezija kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 53.



Slika 129. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije magnezija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije magnezija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 130. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za magnezij.



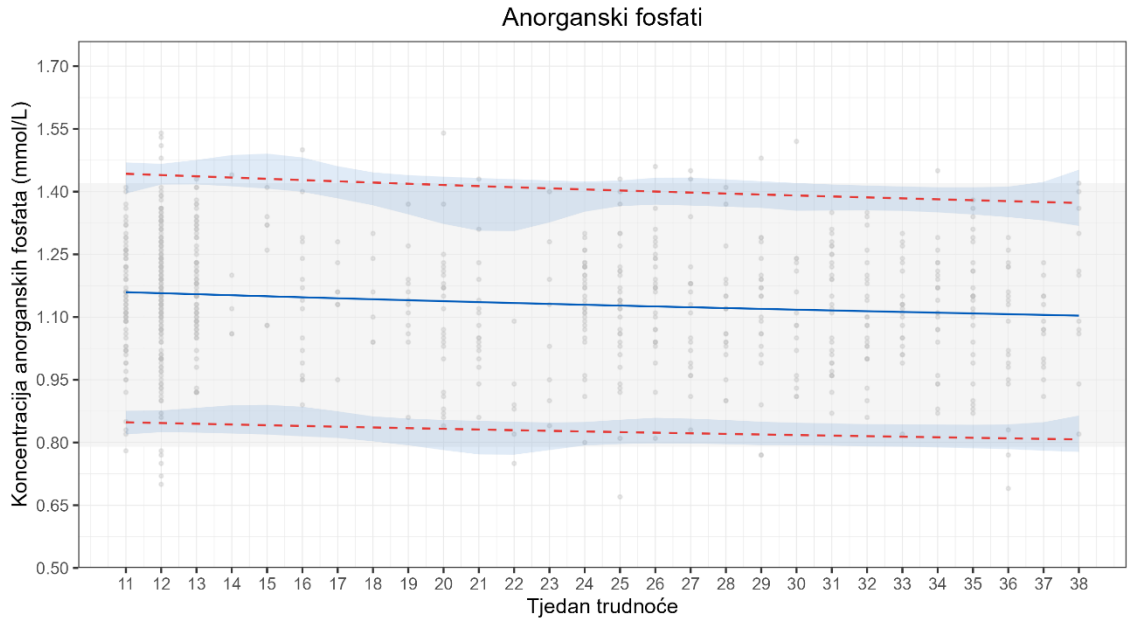
Slika 131. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za magnezij.

Tablica 53. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju magnezija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

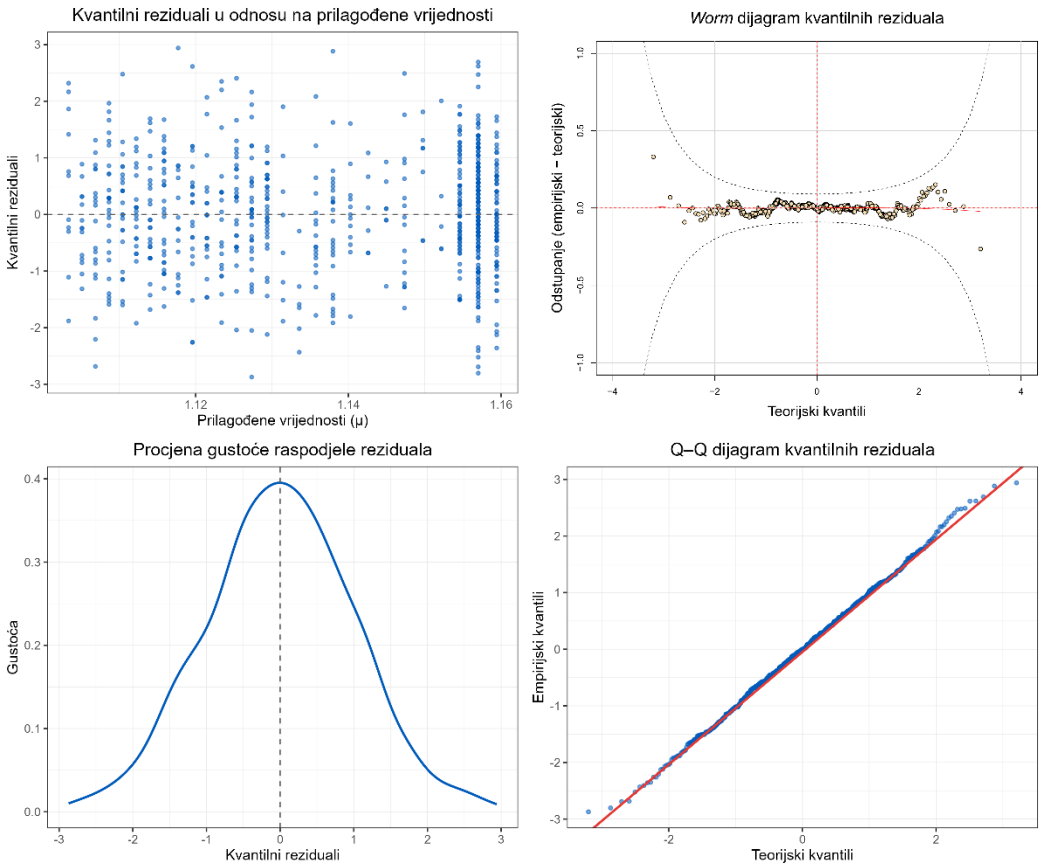
Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	0,76 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,85 (0,84 – 0,86)
12	0,76 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,85 (0,84 – 0,86)
13	0,75 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,85 (0,84 – 0,86)
14	0,75 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,85 (0,84 – 0,85)
15	0,75 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,85 (0,84 – 0,85)
16	0,75 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,68)	0,84 (0,83 – 0,85)
17	0,75 (0,75 – 0,76)	0,67 (0,66 – 0,67)	0,84 (0,83 – 0,85)
18	0,75 (0,74 – 0,76)	0,66 (0,65 – 0,67)	0,84 (0,83 – 0,86)
19	0,75 (0,74 – 0,76)	0,66 (0,65 – 0,67)	0,85 (0,83 – 0,86)
20	0,75 (0,74 – 0,75)	0,66 (0,65 – 0,67)	0,85 (0,83 – 0,86)
21	0,75 (0,74 – 0,75)	0,66 (0,65 – 0,67)	0,85 (0,83 – 0,86)
22	0,74 (0,74 – 0,75)	0,65 (0,65 – 0,66)	0,85 (0,83 – 0,86)
23	0,74 (0,74 – 0,75)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,84 (0,83 – 0,86)
24	0,74 (0,74 – 0,75)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,84 (0,83 – 0,85)
25	0,74 (0,74 – 0,75)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,84 (0,83 – 0,85)
26	0,74 (0,73 – 0,75)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,84 (0,83 – 0,85)
27	0,74 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,84 (0,82 – 0,85)
28	0,74 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,83 (0,82 – 0,84)
29	0,74 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,83 (0,82 – 0,84)
30	0,74 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,83 (0,82 – 0,84)
31	0,74 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,83 (0,81 – 0,84)
32	0,73 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,82 (0,81 – 0,83)
33	0,73 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,82 (0,81 – 0,83)
34	0,73 (0,73 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,82 (0,81 – 0,83)
35	0,73 (0,72 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,82 (0,81 – 0,83)
36	0,73 (0,72 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,66)	0,82 (0,80 – 0,83)
37	0,73 (0,72 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,67)	0,81 (0,80 – 0,83)
38	0,73 (0,72 – 0,74)	0,65 (0,64 – 0,67)	0,81 (0,80 – 0,83)

4.2.43. Anorganski fosfati

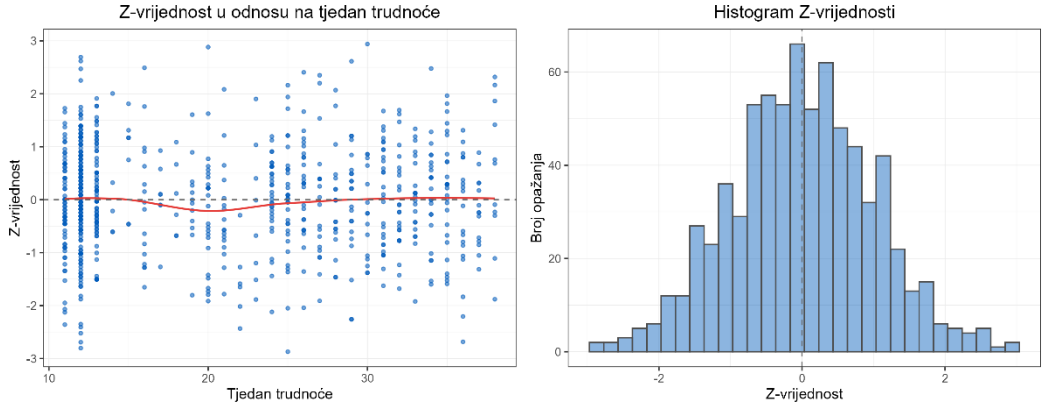
Koncentracija anorganskih fosfata je prema tjednu trudnoće modelirana primjenom GAMLSS modela uz BCCGo raspodjelu (N=737) (tablica 10.). Medijan koncentracije anorganskih fosfata pokazuje vrlo blagi gotovo linearni pad tijekom trudnoće. Rasipanje koncentracije anorganskih fosfata vrlo se blago smanjuje tijekom trudnoće, dok oblik raspodjele ostaje stabilan kroz cijelo razdoblje trudnoće. Lokalno proširenje 95% intervala pouzdanosti za granice referentnog raspona predstavlja povećanu nesigurnost procjene zbog manjeg broja mjerenja i lokalne varijabilnosti što ne utječe na glatkoću i stabilnost percentilne krivulje. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije anorganskih fosfata prema tjednu trudnoće prikazana je na slici 132. Pokrivenost procijenjenih percentila je u skladu s teorijskim očekivanjima (tablica 11.). *Worm* dijagram pokazuje da su odstupanja kvantilnih reziduala unutar 95% intervala pouzdanosti. Raspodjela kvantilnih reziduala i Z-vrijednosti je simetrična i centrirana oko nule, bez naznaka značajnih sistemskih pogrešaka (slike 133. i 134.). Model dobro opisuje referentne vrijednosti za koncentraciju anorganskih fosfata kroz cijeli raspon gestacijske dobi. Percentili s pripadajućim intervalima pouzdanosti prema tjednu trudnoće prikazani su u tablici 54.



Slika 132. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije anorganskih fosfata prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije anorganskih fosfata prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.



Slika 133. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za anorganske fosfate.



Slika 134. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za anorganske fosfate.

Tablica 54. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju anorganskih fosfata (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tjedan trudnoće	Medijan (95% CI)	2,5. percentila (95% CI)	97,5. percentila (95% CI)
11	1,16 (1,13 – 1,18)	0,85 (0,82 – 0,88)	1,44 (1,40 – 1,47)
12	1,16 (1,14 – 1,18)	0,85 (0,82 – 0,88)	1,44 (1,42 – 1,47)
13	1,15 (1,14 – 1,19)	0,84 (0,82 – 0,88)	1,44 (1,42 – 1,48)
14	1,15 (1,14 – 1,20)	0,84 (0,82 – 0,89)	1,43 (1,41 – 1,49)
15	1,15 (1,14 – 1,20)	0,84 (0,82 – 0,89)	1,43 (1,41 – 1,49)
16	1,15 (1,13 – 1,19)	0,84 (0,81 – 0,89)	1,43 (1,40 – 1,48)
17	1,14 (1,12 – 1,18)	0,84 (0,81 – 0,87)	1,42 (1,38 – 1,46)
18	1,14 (1,10 – 1,16)	0,84 (0,80 – 0,86)	1,42 (1,37 – 1,45)
19	1,14 (1,09 – 1,15)	0,83 (0,79 – 0,86)	1,42 (1,35 – 1,44)
20	1,14 (1,07 – 1,15)	0,83 (0,78 – 0,85)	1,42 (1,32 – 1,44)
21	1,14 (1,06 – 1,15)	0,83 (0,77 – 0,85)	1,41 (1,31 – 1,43)
22	1,13 (1,06 – 1,14)	0,83 (0,77 – 0,85)	1,41 (1,31 – 1,43)
23	1,13 (1,07 – 1,14)	0,83 (0,78 – 0,85)	1,41 (1,33 – 1,43)
24	1,13 (1,09 – 1,14)	0,83 (0,79 – 0,85)	1,41 (1,35 – 1,42)
25	1,13 (1,10 – 1,15)	0,82 (0,80 – 0,85)	1,40 (1,37 – 1,43)
26	1,13 (1,10 – 1,16)	0,82 (0,80 – 0,86)	1,40 (1,37 – 1,43)
27	1,12 (1,10 – 1,16)	0,82 (0,80 – 0,86)	1,40 (1,37 – 1,43)
28	1,12 (1,10 – 1,15)	0,82 (0,80 – 0,85)	1,40 (1,36 – 1,43)
29	1,12 (1,10 – 1,15)	0,82 (0,79 – 0,85)	1,39 (1,36 – 1,42)
30	1,12 (1,10 – 1,14)	0,82 (0,79 – 0,85)	1,39 (1,35 – 1,42)
31	1,12 (1,10 – 1,14)	0,82 (0,79 – 0,85)	1,39 (1,35 – 1,42)
32	1,11 (1,09 – 1,14)	0,82 (0,79 – 0,84)	1,39 (1,36 – 1,41)
33	1,11 (1,09 – 1,14)	0,81 (0,79 – 0,84)	1,38 (1,35 – 1,41)
34	1,11 (1,09 – 1,13)	0,81 (0,79 – 0,84)	1,38 (1,35 – 1,41)
35	1,11 (1,08 – 1,13)	0,81 (0,79 – 0,84)	1,38 (1,35 – 1,41)
36	1,11 (1,08 – 1,14)	0,81 (0,78 – 0,84)	1,38 (1,34 – 1,41)
37	1,11 (1,07 – 1,15)	0,81 (0,78 – 0,85)	1,38 (1,33 – 1,42)
38	1,10 (1,06 – 1,17)	0,81 (0,78 – 0,86)	1,37 (1,32 – 1,45)

4.3. Usporedba kontinuiranih referentnih krivulja s diskretnim referentnim rasponima

Od ukupno 43 laboratorijska pokazatelja svega 6 pokazatelja ima postotak neslaganja interpretacije rezultata između kontinuiranih i diskretnih referentnih raspona manje od 5%. To su sljedeći pokazatelji: srednji volumen eritrocita (MCV) (4,2%), distribucija veličine eritrocita (RDW) (4,0%), broj eozinofilnih granulocita (2,9%), kloridi (4,3%), magnezij (3,7%) i anorganski fosfati (1,5%). Dva pokazatelja imaju točno 5% neslaganja interpretacije rezultata, laktat dehidrogenaza i aspartat aminotransferaza. Ostali laboratorijski pokazatelji imaju stupanj neslaganja u rasponu od 5,5% do 66,8%.

Detaljnijom analizom postotaka neslaganja interpretacije rezultata obzirom na donju i gornju granicu kontinuiranih referentnih krivulja utvrđen je dominantni smjer neslaganja interpretacije. Za broj eritrocita, koncentraciju hemoglobina, hematokrit, MCH, MCHC, broj trombocita, broj limfocita, koncentraciju ureje, kreatinina, mokraćne kiseline, albumina, ukupnih proteina, feritina, aktivnost ALT, ALP, GGT te koncentraciju ukupnog bilirubina, željeza, natrija, kalija i kalcija postotak lažno sniženih vrijednosti interpretacijom s diskretnim referentnim rasponom je veća od 2,5% odnosno u rasponu od 3,4% za koncentraciju mokraćne kiseline do čak 60,4% za koncentraciju albumina. Treba naglasiti kako rezultat niži od donje granice diskretnog referentnog raspona za aktivnost ALT, GGT i koncentraciju mokraćne kiseline te ukupnog bilirubina, a sukladno izgledu kontinuiranih referentnih krivulja nema klinički značaj. Za MPV, broj leukocita, neutrofilnih i bazofilnih granulocita te monocita kao i za sedimentaciju eritrocita, koncentraciju CRP-a, ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola, aktivnost ALP, alfa amilaze i UIBC-a postotak lažno povišenih vrijednosti interpretacijom s diskretnim referentnim rasponom kreće se od 5,6% za broj bazofilnih granulocita do 64,9% za koncentraciju ukupnog kolesterola.

Postotak neslaganja rezultata ovisno o referentnom rasponu kojim se procjenjuje mjerenje laboratorijskog pokazatelja kao i postotak ovisno o smjeru neslaganja prikazan je u tablici 55.

Tablica 55. Postotak ukupnog neslaganja interpretacije rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja te postotak obzirom na smjer neslaganja korištenjem kontinuiranih referentnih krivulja u odnosu na diskretne referentne raspone (RR) za žene koje nisu trudne prema Hrvatskoj komori medicinskih biokemičara [91]. Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi procijenjeni su prema preporučenim vrijednostima za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti, a koji su preporučeni od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara [92].

Pokazatelj (mjerna jedinica)	**Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))**	**Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))**	**Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i unutar diskretnog RR (N(%))**	**Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i izvan diskretnog RR (N(%))**	**Lažno povišen rezultat (N(%))***	**Lažno snižen rezultat (N(%))***	**% rezultata mjerenja s različitom interpretacijom u odnosu na korišteni RR**
Eritrociti ($\times 10^{12}$/L)	532 (72,4)	25 (3,4)	16 (2,2)	162 (22,0)	0 (0)	162 (22,0)	24,2
Hemoglobin (g/L)	413 (56,3)	19 (2,6)	15 (2,0)	287 (39,1)	0 (0)	287 (39,1)	41,1
Hematokrit (L/L)	455 (61,9)	18 (2,4)	18 (2,4)	244 (33,2)	0 (0)	244 (33,2)	35,6
Srednji volumen eritrocita (MCV) (fL)	665 (90,7)	37 (5,0)	9 (1,2)	22 (3,0)	3 (0,4)	19 (2,6)	4,2
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg)	649 (88,7)	24 (3,3)	18 (2,5)	41 (5,6)	0 (0)	41 (5,6)	8,1
Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L)	632 (86,3)	28 (3,8)	10 (1,4)	62 (8,5)	0 (0)	62 (8,5)	9,8
Distribucija veličine eritrocita (RDW) (%)	666 (92,8)	23 (3,2)	16 (2,2)	13 (1,8)	13 (1,8)	0 (0)	4,0
Srednji volumen trombocita (MPV) (fL)	639 (86,6)	26 (3,5)	14 (1,9)	59 (8,0)	59 (8,0)	0 (0)	9,9
Trombociti ($\times 10^{9}$/L)	659 (90)	19 (2,6)	23 (3,1)	31 (4,2)	0 (0)	31 (4,2)	7,4
Leukociti ($\times 10^{9}$/L)	419 (56,9)	16 (2,2)	18 (2,4)	283 (38,5)	283 (38,5)	0 (0)	40,9
Neutrofilni granulociti ($\times 10^{9}$/L)	321 (43,6)	17 (2,3)	14 (1,9)	384 (52,2)	384 (52,2)	0 (0)	54,1
Limfociti ($\times 10^{9}$/L)	655 (88,9)	26 (3,5)	17 (2,3)	39 (5,3)	0 (0)	39 (5,3)	7,6
Monociti ($\times 10^{9}$/L)	625 (85,3)	21 (2,9)	20 (2,7)	67 (9,1)	67 (9,1)	0 (0)	11,9

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i unutar diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i izvan diskretnog RR (N(%))	Lažno povišen rezultat (N(%))*	Lažno snižen rezultat (N(%))*	% rezultata mjerenja s različitom interpretacijom u odnosu na korišteni RR
Eozinofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	702 (97,1)	0 (0)	21 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,9
Bazofilni granulociti ($\times 10^9$/L)	677 (92)	18 (2,4)	0 (0)	41 (5,6)	41 (5,6)	0 (0)	5,6
Sedimentacija eritrocita	459 (62,4)	24 (3,3)	13 (1,8)	240 (32,6)	240 (32,6)	0 (0)	34,4
Ureja (mmol/L)	417 (56,5)	20 (2,7)	23 (3,1)	278 (37,7)	0 (0)	278 (37,7)	40,8
Kreatinin (µmol/L)	372 (50,5)	22 (3,0)	22 (3,0)	321 (43,6)	0 (0)	321 (43,6)	46,5
Mokraćna kiselina (µmol/L)	666 (90,5)	18 (2,4)	21 (2,9)	31 (4,2)	6 (0,8)	25 (3,4)	7,1
Albumin (g/L)	255 (34,6)	21 (2,8)	16 (2,2)	445 (60,4)	0 (0)	445 (60,4)	62,6
Ukupni proteini (g/L)	449 (60,8)	18 (2,4)	20 (2,7)	251 (34)	0 (0)	251 (34)	36,7
C-reaktivni protein (mg/L)	516 (72,0)	21 (2,9)	0 (0)	180 (25,1)	180 (25,1)	0 (0)	25,1
Feritin (µg/L)	650 (90,3)	26 (3,6)	17 (2,4)	27 (3,8)	0 (0)	27 (3,8)	6,1
Ukupni kolesterol (mmol/L)	222 (30,1)	23 (3,1)	14 (1,9)	478 (64,9)	478 (64,9)	0 (0)	66,8
Trigliceridi (mmol/L)	383 (52,1)	21 (2,9)	21 (2,9)	310 (42,2)	310 (42,2)	0 (0)	45,0
HDL kolesterol (mmol/L)	694 (94,2)	0 (0)	43 (5,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5,8
LDL kolesterol (mmol/L)	324 (44,0)	16 (2,2)	20 (2,7)	376 (51,1)	376 (51,1)	0 (0)	53,8
Laktat dehidrogenaza (LDH) (U/L)	697 (95,0)	0 (0)	37 (5,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5,0
Kreatin kinaza (CK) (U/L)	673 (94,3)	2 (0,3)	35 (4,9)	4 (0,6)	4 (0,6)	0 (0)	5,5
Aspartat aminotransferaza (AST) (U/L)	681 (93,9)	8 (1,1)	33 (4,6)	3 (0,4)	3 (0,4)	0 (0)	5,0

Pokazatelj (mjerna jedinica)	Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja izvan kontinuiranog i unutar diskretnog RR (N(%))	Rezultat mjerenja unutar kontinuiranog i izvan diskretnog RR (N(%))	Lažno povišen rezultat (N(%))*	Lažno snižen rezultat (N(%))*	% rezultata mjerenja s različitom interpretacijom u odnosu na korišteni RR
Alanin aminotransferaza (ALT) (U/L)	548 (76,4)	27 (3,8)	9 (1,3)	133 (18,5)	4 (0,6)	129 (18,0)	19,8
Alkalna fosfataza (ALP) (U/L)	346 (47,6)	18 (2,5)	22 (3,0)	341 (46,9)	60 (8,3)	281 (38,7)	49,9
Gama-glutamil transferaza (GGT) (U/L)	394 (54,7)	25 (3,5)	26 (3,6)	275 (38,2)	0 (0)	275 (38,2)	41,8
Alfa amilaza (AMY) (U/L)	632 (86,2)	22 (3,0)	18 (2,5)	61 (8,3)	61 (8,3)	0 (0)	10,8
Ukupni bilirubin (µmol/L)	635 (87,3)	17 (2,3)	26 (3,6)	49 (6,7)	0 (0)	49 (6,7)	10,3
Željezo (µmol/L)	645 (88,0)	37 (5,0)	2 (0,3)	49 (6,7)	8 (1,1)	41 (5,6)	7,0
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L)	371 (50,6)	25 (3,4)	5 (0,7)	332 (45,3)	304 (41,5)	28 (3,8)	46,0
Natrij (mmol/L)	241 (32,8)	18 (2,4)	20 (2,7)	456 (62)	0 (0)	456 (62)	64,8
Kalij (mmol/L)	621 (84,5)	14 (1,9)	23 (3,1)	77 (10,5)	0 (0)	77 (10,5)	13,6
Kloridi (mmol/L)	699 (94,7)	7 (0,9)	32 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,3
Kalcij (mmol/L)	644 (87,4)	13 (1,8)	29 (3,9)	51 (6,9)	0 (0)	51 (6,9)	10,9
Magnezij (mmol/L)	700 (95,1)	9 (1,2)	27 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3,7
Anorganski fosfati (mmol/L)	699 (94,8)	27 (3,7)	10 (1,4)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	1,5

* Lažno povišen rezultat - rezultat unutar kontinuiranog referentnog raspona i iznad gornje granice diskretnog referentnog raspona, lažno snižen rezultat - rezultat unutar kontinuiranog referentnog raspona i ispod donje granice diskretnog referentnog raspona.

4.4. Mrežna aplikacija za procjenu laboratorijskih nalaza

Mrežna računalna aplikacija za procjenu rezultata laboratorijske analize trudnica izrađena je temeljem rezultata dobivenih ovim istraživanjem.

Aplikacije ima sljedeće funkcionalnosti:

- Upis podatka tjedna trudnoće u polje naiva „Tjedan trudnoće“ uz napomenu „Unesite točan tjedan (11–38). Aplikacija ne radi aproksimacije (ako za tjedan nema podataka, neće izračunati niti nacrtati).“
- Upis vrijednosti pojedinačnog laboratorijskog pokazatelja iz padajućih izbornika uz unaprijed definiranu i nepromjenjivu mjernu jedinicu i broj decimalnih mjesta za rezultat, a prema Harmonizaciji laboratorijskih pokazatelja u Republici Hrvatskoj definiranoj od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara [91].
- Mogućost dodavanja novog polja za upis laboratorijskog pokazatelja odabirom ikone „Dodaj pretragu“.
- Prilikom dodavanja nove pretrage u padajućem izborniku s popisom laboratorijskih pokazatelja onemogućen je izbor onih koje već postoje na popisu odabranih pretraga čime je onemogućen dvostruki izbor istovjetnog laboratorijskog pokazatelja.
- Pored svake dodane pretrage postoji ikona „Ukloni“ kojim je omogućeno uklanjanje polja s upisanim laboratorijskim pokazateljem.
- Upis vrijednosti laboratorijskog pokazatelja moguć je koristeći točku ili zarez kao decimalni separator, a rezultat iznad prikaza krivulje prikazuje se isključivo koristeći decimalni zarez.
- Nakon unosa svih željenih vrijednosti laboratorijskih pokazatelja, odabirom ikone „Prikaži na krivuljama“ sve se upisane vrijednosti laboratorijskih pokazatelja prikazuju u obliku točke na odgovarajućim krivuljama oblikovanim iz podataka dobivenim ovim istraživanjem.
- U slučaju kada vrijednost laboratorijskog pokazatelja nije upisana, prilikom odabira ikone „Prikaži na krivuljama“ pojavljuje se upozorenje „Molimo unesite vrijednost za: *Naziv pokazatelja*“ te se krivulja ne prikazuje.
- Krivulje se prikazuju na način koji omogućuje interpretaciju upisane vrijednosti laboratorijskog pokazatelja koji se prikazuje kao točka prema odgovarajućem tjednu trudnoće te ovisno o njenom položaj prema 2,5. i 97,5. percentilnoj krivulji.
- Krivulje sadrže sve potrebne informacije: puni naziv laboratorijskog pokazatelja, upisanu vrijednost izraženu na odgovarajući definirani broj decimalnih mjesta uz prikaz mjerne jedinice.
- Uz prikaz kontinuirane referente krivulje te točke koja odgovara upisanim podacima za svaki se pokazatelj prikazuje i kratka interpretacija: u intervalu, povišeno, sniženo, povišeno – izvan područja prikaza, sniženo – izvan područja prikaza.

- U aplikaciji je također jasno istaknuta napomena „Prikaz je informativan i ne zamjenjuje liječnički savjet i odluku. Uvijek se konzultirajte s liječnikom za interpretaciju nalaza i daljnje korake u trudnoći.“

Sučelje aplikacije prikazano je na slici 135., a cjeloviti kod aplikacije nalazi se u Privitku 1. Aplikacija je dostupna putem poveznice http://www.preglab.com/ ili putem QR koda:

Slika 135. Prikaz sučelja mrežne aplikacije za procjenu laboratorijskog nalaza trudnica usporedbom s kontinuiranim referentnim krivuljama.

5. RASPRAVA

Od ukupno 43 laboratorijska pokazatelja za koje su ovim prospektivnim istraživanjem utvrđene kontinuirane referentne krivulje za razdoblje od 11. do 38. tjedna trudnoće, za njih 35 se interpretacija rezultata razlikuje u više od 5% vrijednosti kada se uspoređuju s diskretnim referentnim rasponima za žene koje nisu trudne, a koje se iskazuju na laboratorijskim nalazima trudnica. Raspon postotaka razlike u interpretaciji usporedbom s diskretnim referentnim rasponom kreće se od 5,5% do čak 66,8% pri čemu je za 20 laboratorijskih pokazatelja utvrđeno lažno snižena interpretacija rezultata analize, za 12 laboratorijskih pokazatelja lažno povišena interpretacija laboratorijskog nalaza, a za alkalnu fosfatazu utvrđen je značajan postotak i lažno sniženih i lažno povišenih rezultata analize.

Upotrebom neodgovarajućih referentnih raspona za trudnice vrijednosti laboratorijskih pokazatelja mogu izgledati patološke kada to nije slučaj ili se mogu smatrati urednima iako nisu uobičajene za odgovarajući tjedan trudnoće. Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu za promjenom u načinu izvještavanja rezultata laboratorijskih pretraga kod trudnica kako bi se izbjegli neželjeni događaji u smislu neprepoznavanja stanja koja zahtijevaju intervenciju ili nepotrebne dodatne obrade trudnica [21,39]. Rezultate ovog istraživanja podupiru rezultati brojnih drugih istraživanja kojima su utvrđivani referentni rasponi za različita razdoblja trudnoće [22-35]. U svim dostupnim radovima jasan je zaključak kako se zbog značajnih metaboličkih promjena u trudnoći mijenjaju i normalne vrijednosti laboratorijskih pokazatelja u krvi. Međutim, iako su promjene određenih laboratorijskih pokazatelja poznate i opisane u literaturi, bez primjene odgovarajućih referentnih raspona nije moguća njihova pouzdana interpretacija jer se liječnici moraju oslanjati na svoje iskustvo, neprovjerene literaturne izvore ili savjete iskusnijih kolega pri čemu svjesno zanemaruju nalaze koji su označeni kao patološki na laboratorijskom nalazu budući nisu interpretirani na odgovarajući način. Zbog toga postoji opasnost od nedosljednosti u zdravstvenoj skrbi trudnica. Iz perspektive trudnica kojima je dostupan pristup zdravstvenoj dokumentaciji te pristup (ne)provjerenim informacijama, patološki obilježen rezultat laboratorijske analize na nalazu može imati negativan učinak na psihičko i fizičko zdravstveno stanje trudnice, a time i na zdravstveno stanje djeteta [82,96].

Nadalje, većina spomenutih radova navodi dinamiku promjena laboratorijskih pokazatelja u trudnoći, ali gotovo niti jedan ne prikazuje referentne raspone dinamično u obliku referentnih krivulja već u obliku diskretnih referentnih raspona za različita razdoblja trudnoće. U radovima je vremensko razdoblje trudnoće nejednako podijeljeno, negdje obzirom na značajnost razlike mjerenog pokazatelja između susjednih referentnih skupina, a drugdje arbitrarno prema tromjesečjima, stoga je interpretacija i usporedna analiza rezultata s našim

istraživanjem znatno otežana. Izuzetak je rad Markus i sur. koji su prikazali kontinuirane referentne krivulje za hematološke laboratorijske pokazatelje koristeći podatke iz baze laboratorijskog informacijskog sustava, dakle neizravnom metodom uzorkovanja [27]. Drugi je rad Friis-Petersena i sur. koji su prospektivnim prikupljanjem trudnica izradili kontinuirane referentne krivulje za 29 serumskih pokazatelja međutim za razdoblje rane trudnoće, od 4. do 12. gestacijskog tjedna [35]. Prema dosadašnjim dostupnim literaturnim i znanstvenim izvorima naše je istraživanje prvo koje donosi kontinuirane referentne krivulje za hematološke i biokemijske laboratorijske pokazatelje za razdoblje od 11. do 38. tjedna trudnoće. Obzirom kako kontinuirane referentne krivulje prikazuju upravo dinamiku promjena vrijednosti mjerenog pokazatelja ovisno o tjednu trudnoće izazovno je uspoređivati rezultate dobivene ovim istraživanjem s diskretnim referentnim rasponima objavljenim u drugim istraživanjima. Rezultate dobivene ovim istraživanjem procijenili smo usporedbom s preporučenim referentnim rasponima koje donosi Hrvatska komora medicinskih biokemičara, a koji su harmonizirani za cijelu Republiku Hrvatsku i odnose se na žene koje nisu trudne [91].

Promjene laboratorijskih pokazatelja vidljive su već od samog početka trudnoće. Diskretni referentni rasponi za razdoblje od 11. do 13. tjedna trudnoće temeljeni na rezultatima prikupljenim ovim istraživanjem već su objavljeni u radu Šupak-Smolčić i sur. [97]. Obzirom na objavljene rezultate za prvo tromjesečje može se uočiti razlika u interpretaciji rezultata kada se isti sagledaju u proširenom kontekstu u obliku kontinuiranih referentnih krivulja od 11. do 38. tjedna trudnoće. Dok broj eritrocita nije bio klinički značajno promijenjen u prvom tromjesečnu u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne, kada se sagledaju u kontinuiranom slijedu razlika je jasno uočljiva. Sličan zaključak može se primijeniti i na mnoge druge pokazatelje obuhvaćene ovim istraživanjem. Hematološki pokazatelji poput broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i hematokrit pokazuju blago U-oblikovanu krivulju ovisnosti o tjednu trudnoće. Vrijednosti sva tri pokazatelja postupno se smanjuju do oko 25. tjedna trudnoće nakon čega koncentracija hemoglobina ostaje stabilna dok se vrijednost broja eritrocita i hematokrit blago povećavaju, ali ne do vrijednosti u prvom tromjesečju. U odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne čak 39,1% svih vrijednosti mjerenja koncentracije hemoglobina, 22% mjerenja broja eritrocite te 33,2% vrijednosti hematokrita imalo bi lažno sniženi rezultat. Ovi su rezultati sukladni s referentnim krivuljama koje su objavili Markus i sur. gdje je također vidljiv U oblik krivulje za koncentraciju hemoglobina i broj eritrocita prema jednakim tjednima trudnoće [27]. Jednaku dinamiku promjene za ove pokazatelje zabilježili su i Barakauskas i sur., a vrijednosti donjih i gornjih granica referentnog raspona iz njihovog istraživanja usporedivi su s vrijednostima donjih i gornjih percentila u kontinuiranim krivuljama [29].

Eritrocitne konstante, srednji volumen eritrocita (MCV), srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) i srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) pokazuju sličnu dinamiku tijekom trudnoće. Gornja percentilna granica pokazuje vrlo blage nelinearne promjene koje ne odstupaju značajno od gornje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne, međutim donja granica precentilne krivulje za sva tri pokazatelja ima sličnu dinamiku blagog porasta do oko 25. tjedna trudnoće, a zatim izraženiji pad vrijednosti do kraja trudnoće. Ova dinamika dijelom se odvija unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne međutim, bez obzira na to 5,6% vrijednosti MCH i 8,5% vrijednosti MCHC može biti protumačeno kao lažno sniženo. Vrijednosti MCV usporedive su s onima objavljenim u radu Barakauskas i sur. te Klajnbard i sur [23,29]. MCHC i MCH u našem istraživanju imaju niže vrijednosti nego su opisane u radu Groenendijk i sur. i kod Klajnbard i sur., međutim ova dva pokazatelja su računski parametri koji se rijetko samostalno klinički interpretiraju [23,24].

Distribucija veličine eritrocita (RDW) pokazuje dinamičnu promjenu tijekom trudnoće. Dok je medijan vrijednosti blago linearan kroz cijelo trajanje trudnoće, gornja granica percentilne krivulje značajno se širi od 28. tjedna trudnoće nadalje uslijed povećanja heterogenosti veličine eritrocita. Budući se sve ove promjene događaju na samoj gornjoj granici referentnog raspona za žene koje nisu trudne, interpretacija nalaza trudnica nije kompromitirana osim krajem trudnoće kada je moguće protumačiti nalaz kao lažno povišen. Ovakva dinamika promjene RDW vrijednosti nije zabilježena u drugim istraživanjima koja su određivala referentne raspone za RDW [25,29]. U sustavnom pregledu Paliogiannis i sur. istaknuto je kako literatura navodi oprečne informacije o promjenama RDW u trudnoći te navodi potrebu za bolje ustrojenim istraživanjima kojima bi se utvrdili referenti rasponi za RDW u trudnica [98]. Promjene parametara crvenih krvnih stanica mogu se objasniti fiziološkim promjenama koje se događaju već od prvog tromjesečja poput povećanja volumena plazme za 40-50% koje prati i neproporcionalno povećanje broja eritrocita za oko 20-30% zbog povećane sinteze eritropoetina čime se dobiva privid manjeg broja eritrocita unatoč njihovoj povećanoj proizvodnji. Pojačana proizvodnja eritrocita i njihova veća mobilizacija iz koštane srži može se odraziti na povećanu varijaciju u veličini eritrocita što se odražava na više vrijednosti RDW koji je zabilježen u trudnoći. Referentne vrijednosti za parametre eritrocita u trudnoći od velike su važnosti za javno zdravlje u smislu ranog otkrivanja trudnica kojima je potrebna suplementacija željezom, budući da Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju u trudnoći kao stanje s hemoglobinom manjim od 110 g/L [40]. Ovim smo istraživanjem potvrdili nalaze drugih istraživanja kako je donja granica za hemoglobin u zdravih trudnica niža od postavljenog kriterija i to čak 98 g/L hemoglobina u 38. tjednu trudnoće što značajno utječe na pristup trudnicama u suplementaciji željeza i liječenju anemije. Vrijednosti donje granice referentnog raspona za hemoglobin u trećem tromjesečju u ostalim istraživanjima kreću se od

99 g/L do 109 g/L. Potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se ispitao utjecaj koncentracije hemoglobina na ishod trudnoće i zdravlje trudnica i djece kako bi se revidirala granica za kliničku odluku o anemiji u trudnoći.

Na anemiju u trudnoći utječe i povećana potreba za željezom, ne samo za potrebe eritrocitopoeze, pohrane u posteljici i kompenzacije gubitka krvi za vrijeme poroda već i za metaboličke potrebe fetusa i dostavu kisika kao i za fetalne rezerve željeza koje se koriste u prvim mjesecima života [99]. Nažalost ne postoje preporuke koje bi upućivale na korist od mjerenja željeza i feritina u procjeni anemije, stoga bi odgovarajući referentni rasponi mogli biti od pomoći u procjeni za potrebom suplementacije željeza [41,99]. Kontinuirana referentna krivulja za željezo pokazuje blagi pad medijana vrijednosti kao i blagi pad donje percentilne granice, dok se gornja percentilna granica izraženije povećava od 30. tjedna trudnoće nadalje. U usporedbi s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne postoji 5,6% lažno sniženih vrijednosti što znači da je donja percentilna granica za trudnice niža u odnosu na žene koje nisu trudne, dok je gornja percentilna granica približno jednaka osim u krajnjim tjednima trudnoće kada dolazi do većeg rasapa vrijednosti željeza na račun gornje percentilne granice krivulje. Ispitivanje utjecaja uzimanja suplemenata na vrijednosti željeza, nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC) i feritina nisu bile statistički niti klinički značajne kada se testirala cijela kohorta. Testiranje utjecaja suplemenata prema tjednu trudnoće nije bilo moguće zbog malog broja trudnica koje ne uzimaju suplemente po pojedinim tjednima. Groenendijk i sur. i Phelippeau i sur. izvijestili su gornju granicu referentnog raspona za željezo u trećem tromjesečju sličnih vrijednosti kao u našem istraživanju dok ostala istraživanja daju nešto niže vrijednosti gornje granice referentnog raspona [24,100].

Rezultati upućuju kako trudnice imaju širi raspon nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC) u krvi već u prvom tromjesečju u usporedbi s ženama koje nisu trudne, a kapacitet se izraženo povećava sve do 30. tjedna trudnoće nakon čega postaje stabilniji do kraja trudnoće. Posljedica ovakvih vrijednosti jest 41,5% lažno povišenih rezultata kada se interpretiraju neodgovarajućim referentnim rasponima. Ostala istraživanja nisu određivala vrijednost UIBC-a već izravno transferin te su potvrdili povećanje koncentracije transferina kroz drugo i treće tromjesečje [22,23,24]. Feritin također pokazuje značajnu dinamiku tijekom trudnoće. U 11. tjednu prati referentni raspon za žene koje nisu trudne, ali već u 13. tjednu trudnoće gornja granica referentnog raspona počinje izrazito padati sve do 27. tjedna trudnoće kada ostaje stabilna do kraja trudnoće. Medijan vrijednosti također pokazuje smanjenje koncentracije od 13. tjedna nadalje, ali značajno manje izraženo nego gornja percentilna granica. Obzirom se ova dinamika odvija unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne povećava se vjerojatnost za udio lažno normalnih rezultata u odnosu na gornju percentilnu granicu. Slična dinamika promjene koncentracije feritina objavljena je i u radu Bohn i sur. te

Larsson i sur. [22,34]. Dinamika laboratorijskih pokazatelja za praćenje statusa željeza u organizmu odražava fiziološke mehanizme koji se odvijaju u trudnoći poput povećane potrošnje željeza za eritrocitopoezu te za rast i razvoj fetusa što dovodi do smanjenja zaliha željeza u obliku feritina te do povećanja kapaciteta za apsorpciju i transport željeza. Naši podaci pokazuju kako je donja granica referentne krivulje za feritin neznatno niža u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne, 7 µg/L od 25. tjedna trudnoće, iako druga istraživanja izvještavaju o još nižim vrijednostima donje granice referentnog raspona [22,34]. Retrospektivni pregled referentnih raspona feritina procijenio je četiri studije koje su uključivale trudnice i utvrdio medijan donje granice feritina od 8 µg/L što je sukladno našem nalazu [101]. Istraživanja su pokazala kako trudnice s koncentracijom feritina iznad 70 µg/L ne razvijaju anemiju zbog nedostatka željeza tijekom cijele trudnoće [102]. Ova činjenica jasno ističe značaj granica kliničke odluke i razliku naspram referentnih raspona.

Broj leukocita i leukocitne podvrste također su značajno promijenjeni u trudnoći. Broj leukocita značajno je povišen u trudnoći već od prvog tromjesečja te linearno blago raste sve do kraja trudnoće. Sličnu dinamiku promjene pokazuje i broj neutrofilnih granulocita koji je također povišen u trudnoći i linearno raste do kraja trudnoće. Čak 38,5% nalaza broja leukocita te 52,2% nalaza broja neutrofilnih granulocita bilo bi lažno povišeno kada bi se interpretiralo korištenjem diskretnih referentnih raspona za žene koje nisu trudne. Povišeni broj leukocita na račun neutrofilnih granulocita potvrđen je i drugim istraživanjima, a vrijednosti gornje granice referentnog raspona kreću se od $12{,}1\times10^9$/L do $13{,}8\times10^9$/L u prvom tromjesečju i od $12{,}4\times10^9$/L do $14{,}9\times10^9$/L u trećem tromjesečju [23,24,29,97]. Dinamika promjene broja leukocita u objavljenim istraživanjima je u skladu s rezultatima ovog istraživanja međutim našim smo istraživanjem dobili nešto više gornje percentilne granice do $15{,}9\times10^9$/L, što je sukladno istraživanju Markus i sur. koji su izvijestili gornju percentilnu granicu od $15{,}3\times10^9$/L međutim za razliku od ostalih istraživanja oni ne opisuju dinamiku promjene od 11. tjedna trudnoće nadalje već stabilnu gornju granicu [27]. Slično su objavili i Dokree i sur. kako se povišene razine leukocita ne mijenjaju značajno od 8. tjedna trudnoće do poroda te da se referentne vrijednosti za broj leukocita ne moraju stratificirati prema tromjesečju što nije u skladu s nalazom našeg niti drugih istraživanja [103]. Najizraženiji porast broja leukocita zabilježen je u prvih nekoliko tjedana trudnoće koji nisu obuhvaćeni ovim istraživanjem [27,29]. Referentni rasponi za broj leukocita u trudnoći od iznimne su važnosti zbog jasnijeg razlikovanja infekcija od fiziološkog porasta u trudnoći. Broj neutrofilnih granulocita prati dinamiku porasta broja leukocita kako u našem istraživanju tako i u drugim dostupnim izvorima. Broj limfocita je gotovo stabilan kroz cijelo trajanje trudnoće uz nešto nižu donju granicu referentnog raspona što upućuje na mogućnost lažno sniženih rezultata u odnosu na referentni raspon za žene koje nisu trudne.

Medijan broja eozinofilnih i bazofilnih granulocita pokazuje iznimno blagi klinički neznačajni linearni porast kroz cijelo trajanje trudnoće. Eozinofili pokazuju i blagu dinamiku promjene gornje percentilne granice koja je klinički zanemariva. U usporedbi s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne bazofili su u trudnoći nešto viši što može dovesti do lažno povišene interpretacije nalaza. Rezultati ovog istraživanja za broj limfocita, eozinofilnih i bazofilnih granulocita u potpunosti su sukladni nalazima drugih istraživanja koja također zaključuju kako promjene broja ovih podvrsta leukocita nisu značajne kroz cijelo trajanje trudnoće u odnosu na žene koje nisu trudne [23,24,29,103]. Broj monocita također pokazuje blagi linearni porast kroz trudnoću pri čemu su i donja i gornja percentilna krivulja povišene u odnosu na diskretni referentni raspon za žene koje nisu trudne. Međutim, gornja percentilna granica dinamičnije raste od 18. tjedna pa sve do 34. tjedna trudnoće kada ostaje stabilna. Ovo povećanje gornje percentilne granice broja monocita čini razliku u interpretaciji u odnosu na diskretne referentne raspone u 9,1% laboratorijskih mjerenja. Povećanje broja monocita na prijelazu iz drugog u treće tromjesečje opisano je i u drugim istraživanjima iako neki zaključuju kako porast nema klinički značaj [23,24,29,103]. Trudnoća počinje u proupalnom okruženju koje omogućuje implantaciju i placentaciju, zatim prelazi u protuupalnu fazu koja omogućuje rast fetusa i konačno se vraća u proupalnu fazu koja potiče porođaj. Stanice koje omogućuju majčinu imunološku toleranciju na rast fetusa regrutiraju se iz populacija leukocita periferne krvi, prvenstveno monocita, neutrofila, NK stanica i T limfocita [104]. Moguće je da je broj monocita ima ključnu ulogu u imunološkom odgovoru, ali razlike u cirkulirajućim stanicama vjerojatno nisu klinički značajne prema zaključku Dockree i sur. [103]. Promjena mehanizama imunološkog odgovora u trudnoći odražava se na svim razinama, od ekspresije ključnih gena i sinteze citokina do stvaranja i funkcije stanica, a u svrhu očuvanja trudnoće uz istovremenu zaštitu majke što se može odraziti i na stanične populacije u krvi [105].

Broj trombocita postupno se blago smanjuje kroz trudnoću pri čemu su vrijednosti donje percentilne granice krajem prvog tromjesečja istovjetne donjoj granici referentnog raspona za žene koje nisu trudne, a krajem trudnoće donja percentilna granica gotovo odgovara granici za postavljanje dijagnoze trombocitopenije i iznosi 115×10^9/L trombocita. Trombocitopenija u trudnoći koja se javlja u 7%-12% zdravih trudnica je opisana kao broj trombocita $<150\times10^9$/L, dok jedna od 10 trudnica ima trombocite manje od 100×10^9/L [106,107]. U našem je istraživanju broj trombocita krajem trudnoće sukladan broju u istraživanju Dockree i sur. (108×10^9/L) dok druga istraživanja većinom imaju vrijednosti donje granice referentnog raspona oko 130×10^9/L [108]. Markus i sur. koji su prikazali kontinuirane referentne krivulje dobivene iz retrospektivnih podataka opisuju vrijednosti vrlo slične dobivenim u našem istraživanju [27]. Trombocitopenija uz graničnu vrijednost broja trombocita od 100×10^9/L jedan je od ključnih kriterija za dijagnostiku preeklampsije i HELLP sindroma [109] koji su opasna

stanja po život majke i djeteta. Našim istraživanjem smo potvrdili kako je broj trombocita manji od 100×10^9/L rijedak nalaz u zdravih trudnica te svaki takav nalaz zahtijeva obradu. Srednji volumen trombocita se linearno povećava u trudnoći od kraja prvog tromjesečja sve do kraja trudnoće te usporedbom s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne postoji 8% vrijednosti koje se interpretiraju kao lažno povišene. Promjene trombocita u hipertenzivnim poremećajima u trudnoći dobro su opisane u smislu njihove aktivacije i povećane potrošnje što se odražava na povećanje vrijednosti MPV zbog izlazaka mlađih trombocita iz koštane srži i povećanja trombocita uslijed aktivacije [110]. Sustavni pregled s meta-analizom pokazao je kako određivanje MPV u kombinaciji s drugim pokazateljima može doprinijeti predikciji i dijagnostici preeklampsije, međutim točno vrijeme uzorkovanja tijekom trudnoće kao i granična vrijednost nisu definirani. Veliki broj istraživanja daje heterogene podatke za graničnu vrijednosti MPV, od 8,0 do 12,0 fL, koja ukoliko se ne definira točno vrijeme gestacije za uzorkovanje, a zbog dinamike promjene vrijednosti MPV tijekom trudnoće može biti i unutar referentnog raspona prema tjednu trudnoće [110].

Neravnoteža između povećanja volumena plazme i eritrocitne mase kao i promjena u sintezi fibrinogena i drugih proteina dovodi do značajnog povećanja sedimentacije eritrocita već od prvog tromjesečja trudnoće stoga određivanje sedimentacije eritrocita u trudnoće nema klinički značaj. Rezultati ovog istraživanja potpuno su sukladni rezultatima van den Broe i Letsky te pokazuju kako sedimentacija ima izraženi gotovo linearni porast tijekom trudnoće uz izraženiji porast gornje percentilne granice [45]. Uz interpretaciju rezultata analize koristeći neodgovarajuće referentne raspone postoji čak 32,6% lažno povišenih rezultata.

Svakako bolji biljeg za otkrivanje i praćenje upalnih stanja u trudnoći je C-reaktivni protein (CRP) međutim i njegova se koncentracije mijenja tijekom trudnoće. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je granična koncentracija CRP-a značajno viša već od prvog tromjesečja u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne, a medijan koncentracije blago linearno raste sve do kraja trudnoće što dovodi do čak 25,1% lažno povišenih rezultata. Granična vrijednost za CRP određena u ovom istraživanju je oko 2,5 puta veća (10,6-12,8 mg/L) od vrijednosti određene za ostatak populacije s blagim smanjenjem gornje percentilne granice do kraja trudnoće. Obzirom na ranije objavljeno istraživanje diskretnih referentnih raspona u prvom tromjesečju trudnoće vrijednosti gornje granice referentnog raspona za CRP se značajno razlikuju (17,2 vs 12,8 mg/L). Ova razlika može se objasniti drugačijim pristupom u izračunu koji se koristi za kontinuirane referentne krivulje te činjenici kako su svi rezultati koncentracije CRP-a iznad 17,3 mg/L bili detektirani kao udaljeni odstupnici i time uklonjeni iz daljnje analize. Koncentracije CRP-a iz ovog istraživanja sukladne su onima iz istraživanja Belo i sur. koji su također objavili medijan vrijednosti CRP-a oko 3,0 mg/L kao i gornju percentilnu granicu od oko 13,6 mg/L te također nisu koristili metodu za CRP visoke osjetljivosti

[111]. Istraživanje Klajnbard i sur. također je pokazalo kako je CRP viši u prvom tromjesečju te se postepeno smanjuje do kraja trudnoće iako su oni izvijestili o značajno višoj gornjoj granici referentnog raspona od oko 24,9 mg/L za drugo tromjesečje do 22,1 mg/L za kraj trudnoće. Slične su vrijednosti gornje granice referentnog raspona prikazali i Friis-Petersen i sur. za prvo tromjesečje od 17-22 mg/L. Međutim, u oba istraživanja nije napravljena stratifikacija prema indeksu tjelesne mase (BMI) koji utječe na vrijednosti upalnih pokazatelja što su pokazali Dockree i sur. koji su utvrdili značajne razlike u koncentraciji CRP-a kada se uspoređuju trudnice s BMI < 25 kg/m^2 s onima ≥ 25 kg/m^2, 16,8 vs 27,5 mg/L u prvom tromjesečju [44]. U našem istraživanju također nismo stratificirali trudnice prema BMI, ali budući smo uklonili odstupnike za CRP naši su rezultati manje podložni utjecaju BMI na povišene vrijednosti CRP-a te su sukladni vrijednostima koje su objavili Dockree i sur. za žene s nižim BMI. Očekivani BMI u trudnoći temelji se na podatku o BMI prije trudnoće. Obzirom podatak o BMI prije trudnoće trudnica uključenih u istraživanje nije bio poznat, BMI nije bio kriterij isključenja. Visoki BMI povezan je s nepovoljnim ishodima trudnoće i komplikacijama u trudnoći, a prekomjeran porast mase u trudnoći povezan je povećanim rizikom za pobolijevanja i smrt kasnije u životu [94,95]. Sve trudnice u ovom istraživanju koje su razvile komplikacije u trudnoći i/ili na porodu isključene su iz obrade podataka stoga BMI trudnica u istraživanju nije utjecao na tijek trudnoće i porod. Nadalje, Dockree i sur. su u svojoj studiji pokazali da se dijagnostička točnost CRP-a u otkrivanju korioamnionitisa značajno poboljšava kada se koriste referentni rasponi primjereni trudnoći u usporedbi s graničnim vrijednostima prema trenutnim smjernicama [44]. Zbog heterogenih podataka o graničnim vrijednostima CRP-a u trudnoći neki autori predlažu serijsko određivanje CRP-a kada je nalaz veći od 20 mg/L [112]. Ovaj primjer još jednom ilustrira koliko je važno koristiti odgovarajuće referentne vrijednosti karakteristične za trudnoću kako bi laboratorijski nalazi imali dijagnostičku vrijednost.

Osim CRP-a i druge se proteinske molekule mijenjaju koncentraciju tijekom trudnoće. Našim smo istraživanjem potvrdili nalaze brojnih drugih istraživanja koji opisuju niže koncentracije albumina i ukupnih proteina već u prvom tromjesečju. Kontinuirana referentna krivulja za albumin pokazuje niži raspon već od kraja prvog tromjesečja te se vrijednosti nelinearno smanjuju tijekom trudnoće, a gornja percentilna granica krivulje je u trećem tromjesečju potpuno ispod donje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne što znači da čak 60,4% svih rezultata bude lažno sniženo.

Ukupni proteini imaju manje izražene razlike u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne, ali je smanjenje koncentracije izraženo i gotovo linearno do kraja trudnoće te razlika u interpretaciji nalaza iznosi 34% lažno sniženih nalaza. U svim istraživanjima koja su određivala dinamiku koncentracije albumina u trudnoći zabilježeno je postupno smanjenje koncentracije albumina pri čemu su objavljene koncentracije uglavnom u skladu s našim

nalazom. Lillemoen i sur. i Larsson i sur. objavili su značajno niže vrijednosti albumina nego u našem istraživanju [22,31]. Klajnbard i sur. kao i Bohn i sur. objavili su niže vrijednosti donje granice dok je gornja granica potpuno usklađena s našim istraživanjem [23,34]. Dai i sur. i Groenedijk i sur. objavili nešto više vrijednosti gornje granice referentnog raspona u odnosu na naše istraživanje [24,26]. Literatura navodi smanjenje koncentracije albumina za 10%-15% za vrijeme trudnoće zbog hemodilucije. Međutim, koncentracija albumina smanjuje se već u prvim tjednima trudnoće kada ekspanzija volumena plazme nije još izražena [113].

Nadalje, makromolekularni kompleksi poput alfa-2-makroglobulina i HDL kolesterola ostaju nepromijenjeni tijekom trudnoće što znači da učinak hemodilucije nije toliko izražen. Drugi je mehanizam smanjenja koncentracije albumina njegov pojačani katabolizam u smislu izvora aminokiselina za sintetske potrebe posteljice i fetusa bez obzira što je ukupna proizvodnja albumina u trudnoći povećana na čak 9 g dnevno [23]. Ukupni proteini imaju manje izraženo smanjenje koncentracije upravo zbog nejednolike sinteze i potrošnje različitih proteinskih podvrsta. Dok koncentracija albumina izraženo pada kroz trudnoću, koncentracija drugih proteina poput fibrinogena i faktora koagulacije, tiroksin vezujućeg globulina (TBG), globulina koji veže spolne hormone (SHBG), kortizol vezujućeg globulina (CBG), transferina, ceruloplazmina, alfa-1-antitripsina i drugih raste u trudnoći pod djelovanjem estrogena [114,115]. Naši su rezultati stoga u skladu s rezultatima objavljenim u drugim istraživanjima.

Bubrežna funkcija se značajno mijenja u trudnoći, povećava se brzina glomerularne filtracije za 50% i protok krvi kroz bubrege do 80% što dovodi do promjene u koncentracijama laboratorijskih pokazatelja koji se izlučuju putem bubrega i ovise o bubrežnoj funkciji [47]. Zbog promjena u brzini glomerularne filtracije procjena glomerularne filtracije matematičkim modelima nije pouzdana u trudnoći te se ne preporučuje za procjenu bubrežne funkcije stoga mjerenje koncentracije kreatinina i izračun klirensa kreatinina prikupljanjem 24-satne mokraće ostaje jedini pokazatelj za ispravnu procjenu glomerularne filtracije u trudnoći [47].

Našim smo istraživanjem utvrdili kako koncentracija kreatinina pokazuje blage nelinearne promjene u trudnoći s diskretnim promjenama koncentracije uz značajno niže raspone gornje i donje percentile u usporedbi s referentnim rasponom za žene koje nisu trudne. Fiziološki niža koncentracija kreatinina u serumu dovodi do 43,6% lažno sniženih tumačenja nalaza kada se interpretira referentnim rasponom žena koje nisu trudne. U sustavnom pregledu Wiles i sur. su objavili kako gornja granica referentnog raspona koncentracije kreatinina u serumu u prvom tromjesečju iznosi svega 85% (76 µmol/L), u drugom tromjesečju 80% (72 µmol/L), te u trećem tromjesečju 86% (77 µmol/L) od gornje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne. Nadalje, ovi autori zaključuju kako vrijednosti kreatinina veće od 77 µmol/L u trudnica treba smatrati povišenima što upućuje na obradu trudnica za akutnu bolest bubrega [116]. Našim su istraživanjem dobivene gornje

granice referentne krivulje nešto niže od ovih preporuka, ali potpuno sukladne vrijednostima objavljenim u istraživanjima Bohn i sur., Larsson i sur., Groenedijk i sur. i Lillemoen i sur., dok su Klajnbard i sur. te Dai i sur. objavili nešto više vrijednosti gornjeg referentne granice [22-24,26,31,34]. Obzirom kako u svim istraživanjima nije uvijek navedena metoda određivanja koncentracije kreatinina ove se razlike ne mogu pouzdano protumačiti. Spomenuti sustavni pregled Wiles i sur. uključio je rezultate iz 49 istraživanje bez obzira na metodu određivanja koncentracije kreatinina [116].

Koncentracija ureje u našem je istraživanju gotovo konstantna kroz trajanje trudnoće sve do 27. tjedna trudnoće kada se blago smanjuje. Vrijednosti donje granice referentne krivulje značajno su niže od donje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne što dovodi 37,7% lažno sniženih nalaza. Koncentracije ureje u trudnoći kroz cijelo trajanje trudnoće je u skladu s do sada spomenutim objavljenim istraživanjima. Bohn i sur. te Larsson i sur. izvijestili su nešto niže vrijednosti gornje granice referentnog raspona u odnosu na našu gornju percentilu krivulju dok su nalazi ostalih istraživanja sukladni našima [22-24,26,31,34].

Koncentracija mokraćne kiseline u trudnoći pokazuje izraženu nelinearnu dinamiku porasta, međutim većinom unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne te svega 3,4% rezultata može biti protumačeno kao lažno sniženo što nema klinički značaj. Od 35. tjedna trudnoće nadalje gornja granica referentne krivulje je nešto viša od gornje granice za žene koje nisu trudne što treba imati na umu prilikom procjene rezultata laboratorijske analize budući su povišene vrijednosti mokraćne kiseline povezane s trudnoćama kompliciranim preeklampsijom gdje mokraćna kiselina ima umjerenu prognostičku vrijednost u otkrivanju težine bolesti [117]. Le i sur. su zaključili kako je koncentracija mokraćne kiseline s graničnom vrijednošću od 393 μmol/L dobar prediktor fetalnih ishoda kod žena s preeklampsijom [118]. Vrijednosti gornje percentilne granice iz ovog istraživanja sukladne su onima objavljenim u ostalim istraživanjima koja također pokazuju više vrijednosti koncentracije mokraćne kiseline u trećem tromjesečju koje se kreću od 371 μmol/L do 394 μmol/L što je sukladno vrijednosti od oko 382 μmol/L koje smo zabilježili u 37. tjednu trudnoće ovog istraživanja [22-24,31].

Promjene bubrežne funkcije odražavaju se i na promjene u regulaciji tlaka, osmolalnosti i elektrolita u krvi, a trudnoća predstavlja stanje povećanja volumena plazme, vazodilatacije i smanjenja krvnog tlaka. Nadalje, smanjuje se osjetljivost osmoreceptora za antidiuretski hormon (ADH) čime se smanjuje koncentracija natrija u krvi [47]. Opisani mehanizam potvrdili su i rezultati ovog istraživanja pri čemu je medijan koncentracije natrija pokazuje vrlo blagi nelinearni porast kroz trudnoću, ali je značajno niži u odnosu na referentni raspon za žene koje nisu trudne pri čemu se 62% nalaza može interpretirati kao lažno sniženi. U većini istraživanja objavljen je sličan raspon za natrij koji se vrlo neznatno mijenja kroz trudnoću, a rezultati ovog istraživanja potpuno su u skladu s objavljenima pri čemu se donja

granica u svim istraživanjima kreće od 130 do 135 mmol/L, a naši su rezultati od 132-133 mmol/L [22-24,26,31,34]. Donja granica referentnog raspona je značajna budući se hiponatremija javlja kao rezultat promijenjene osjetljivosti na učinak ADH. Stoga je ispravna interpretacija nalaza natrija u trudnoći ključna, jer je hiponatremija često posljedica preeklampsije, koju je ključno prepoznati u najranijoj fazi [46].

Zalihe kalija se povećavaju u organizmu trudnice, no koncentracija kalija u serumu može biti blago snižena zbog međudjelovanja aldosterona na reapsorpciju natrija i antikaliuričnog djelovanja progesterona [47]. Naši rezultati podupiru ove činjenice jer je koncentracija kalija stabilna kroz čitavo trajanje trudnoće uz donju percentilnu granicu od 3,7 mmol/L što je za 0,2 mmol/L niže od donje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne što znači 10,5% lažno sniženih interpretacija nalaza. Bohn i sur. te Groenedijk i sur. objavili su nešto nešto višu gornju granicu referentnog raspona za kalij, međutim uzorci su transportirani prije analize te obrađeni i pohranjeni na -80°C zbog čega je moguće izmjeriti više vrijednosti kalija uslijed njegova otpuštanja iz eritrocita [24,34]. Klajnbard i sur. i Larsson i sur. su izvjestili o nižim vrijednostima donje i gornje granice referentnog raspona u odnosu na rezultate ovog istraživanja što je posljedica određivanja kalija iz uzorka plazme koju su koristili u svom ispitivanju [22,23].

Koncentracija klorida pokazuje nelinearne promjene tijekom trudnoće međutim sve su promjene unutar referentnog raspona za žene koji nisu trudne stoga promjene ne dovode do pogrešne interpretacija rezultata laboratorijske analize niti imaju kliničko značenje. Vrijednosti donje i gornje percentilne krivulje za kloride potpuno su sukladni vrijednostima objavljenim u drugim istraživanjima [22,24,31].

Koncentracija kalcija nelinearno pada do 30. tjedna trudnoće nakon čega ponovno blago raste do kraja trudnoće. Donja percentilna granica prati donju granicu referentnog raspona za žene koje nisu trudne sve do 20. tjedna trudnoće nakon čega postaje značajno niža te 6,9% vrijednosti može biti protumačeno kao lažno sniženo, ali zbog smanjenja i gornje percentilne granice određeni postotak vrijednosti može biti protumačen kao lažno normalan. Larsson i sur. te Groenedijk i sur. objavili su gornje i donje granice referentnog raspona sukladno našem istraživanju uz pad koncentracije tijekom trudnoće i vrlo blagi porast gornje granice referentnog raspona u zadnjim tjednima trudnoće [22,24]. Kalcij je kation koji je u krvi vezan za albumin te zbog smanjene koncentracije albumina u trudnoći dolazi i do smanjene koncentracije kalcija u serumu trudnica stoga je uputno kod trudnica određivati slobodni, ionizirani kalcij koji se ne mijenja tijekom trudnoće [46].

Koncentracija magnezija pokazuje vrlo blagi pad kroz trudnoću. Donja percentilna granica odgovara donjoj granici referentnog raspona za žene koje nisu trudne, dok je gornja

percentilna granica znatno niža od gornje granice diskretnog referentnog raspona što znači da postoji mogućnost neprepoznavanja visokih koncentracija magnezija u trudnoći zbog tumačenja istih kao normalne vrijednosti. Rezultati ovog istraživanja sukladni su vrijednostima koje su objavili Larsson i sur. i Lillemoen i sur. dok su Groenendjik i sur. objavili neznatno više referentne raspone magnezija u trudnoći [22,24,31]. Snižene vrijednosti magnezija u trudnoći povezane su hipertenzivnim poremećajima u trudnoći, gestacijskim dijabetesom i preuranjenim porodom iako meta-analize nisu donijele jedinstvene zaključke o ulozi magnezija u razvoju ovih stanja već samo ističu kako je u tim stanjima snižena koncentracija magnezija [119].

Koncentracija anorganskih fosfata linearno blago pada od prvog tromjesečja do kraja trudnoće pri čemu gornja i donja percentilna krivulja gotovo u potpunosti prate gornju i donju granicu referentnog raspona za žene koje nisu trudne te za anorganske fosfate nema opasnosti za pogrešku prilikom interpretacija nalaza. Rezultati ovog istraživanja sukladni su objavljenim rezultatima u studijama Lillemoen i sur. dok su u ostalim studijama objavljene nešto više koncentracije anorganskih fosfata [31]. Trudnoća predstavlja stanje povećanih potreba za mineralima, osobito kalcijem, zbog mineralizacije fetalnog kostura. Glavni mehanizam dobave kalcija za fetalni rast jest povećanjem crijevne apsorpcije koja se udvostručuje već u prvom tromjesečju i odvija se posredstvom vitamina D. Pod djelovanjem placentarnog peptida sličnog paratireoidnom hormonu (PTHrP) dolazi do supresije izlučivanja PTH do 50%. PTHrP ima slično djelovanje na bubrege i kosti kao i PTH prilikom održavanja homeostaze kalcija te se u trudnoći povećava koštani metabolizam, ali bez gubitka koštane mase [46]. Anorganski fosfor u trudnoći uglavnom ostaje unutar normalnih vrijednosti. Povećane potrebe fetusa za fosforom prate slične mehanizme kao i za kalcij, bez izražene fosfaturije, budući su razine PTH niske [120].

Promjene aktivnosti enzima u serumu u zdravoj trudnoći u odnosu na žene koje nisu trudne uglavnom nisu klinički značajne. Međutim, klinički značaj njihova određivanja u stanjima koja su karakteristična za trudnoću je nezamjenjiv. Aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT) kao biljezi oštećenja jetre pokazuju vrlo blagi porast medijana kroz trudnoću dok gornja percentilna krivulja pokazuje porast do sredine trudnoće te se nakon toga opet smanjuje prema kraju trudnoće. Ove promjene se odvijaju unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne s blago sniženom donjom percentilnom krivuljom za ALT u odnosu na diskretne referentne raspone međutim niske vrijednosti ALT nemaju kliničko značenje. Rezultati ovog istraživanja potpuno su u skladu s objavljenim rezultatima drugih istraživanja s iznimkom Klajnbard i sur. koji su objavili nešto višu gornju granicu referentnog raspona za AST te Groenendijk i sur, koji su objavili niže referentne raspone za AST i ALT [22-24,2631,34]. Obzirom se mjerenje aktivnosti AST i ALT razlikuje ovisno o dodatku piridoksal fosfata u metodi

određivanja upotreba različitih modifikacija metoda može biti uzrokom razlika u dobivenim vrijednostima referentnog raspona [121]. U našem su istraživanju korištene obje metode istovremeno. Obzirom na nejednoliku raspodjelu broja mjerenja kroz sve tjedne trudnoće i najveći broj mjerenja upravo od 11. do 13. tjedna trudnoće kada je najveći broj određivanja aktivnosti AST i ALT učinjen upravo metodom bez piridoksal fosfata to može biti objašnjenje nelinearne dinamike porasta gornje percentilne krivulje od 11. tjedna do sredine trudnoće.

Nadalje, u 77% uzorkovanja trudnice su uzimale dodatke prehrani poput multivitaminskih suplemenata koji najčešće sadrže i vitamin B6, prekursor piridoksal fosfata, a usporedbom rezultata cijele kohorte nije dokazana klinički značajna razlika za pokazatelje obuhvaćene ovim istraživanjem ovisno o uzimanju suplemenata. Spomenuti mogući učinak piridoksal fosfata je gotovo neprimjetan na medijanu aktivnosti AST i ALT, a gornja percentilna krivulja odgovara gornjoj granici referentnog raspona za žene koje nisu trudne stoga nema značajnog učinka na interpretaciju rezultata analize. Nadalje, AST i ALT su kao pokazatelji oštećenja jetre u trudnoći klinički značajni kada se njihova aktivnost višestruko povećava. U prvom tromjesečju trudnoće hyperemesis gravidarum, odnosno prekomjerno povraćanje u trudnoći, najčešće dovodi do povećanja vrijednosti AST i ALT dva puta, bez promjena drugih pokazatelja funkcije jetre.

U drugom i trećem tromjesečju u može se javiti preeklampsija koja u 10% slučajeva uključuje i poremećaj jetre, a 3%-20% trudnica s preeklampsijom može razviti HELLP sindrom gdje je laboratorijska dijagnostika ključna za postavljanje dijagnoze budući ovaj sindrom karakterizira intravaskularna hemoliza uz porast laktat dehidrogenaze (LDH) više od 600 U/L, porast AST i ALT do 100 puta te trombocitopenija od manje od 100×10^9/L trombocita [50]. Klasifikacija HELLP sindroma obično slijedi Mississippi klasifikaciju u kojoj se kao granična vrijednost postavlja AST ili ALT ≥40 U/L ili ≥70 U/L o čemu ovisi klasifikacija sindroma [122]. Akutna masna jetra u trudnoći ozbiljno je stanje s visokim postotkom smrtnosti te se javlja između 28. i 40. tjedna trudnoće, a od laboratorijskih pokazatelja prisutna je hiperbilirubinemija, porast AST i ALT, hipoglikemija, visoke koncentracije amonijaka i laktata, leukocitoza, poremećaj funkcije bubrega, trombocitopenija i poremećaj koagulacijskih pokazatelja te metabolička acidoza [50]. Swansea kriteriji za dijagnostiku akutne masne jetre u trudnoći postavljaju graničnu vrijednost za AST ili ALT > 42 U/L što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja gdje je za ALT maksimalna vrijednost gornje percentilne krivulje 41 U/L, a za AST 32 U/L. Svako povećanje vrijednosti jetrenih enzima u trudnoći zahtijeva daljnju obradu [123].

Najčešća bolest jetre u trudnoći je intrahepatička kolestaza koja se javlja u trećem tromjesečju kao rezultat djelovanja progesterona na sporiji motilitet žučnjaka i utjecaja estrogena na sintezu kolesterola. Laboratorijski pokazatelj ključan za dijagnostiku jest određivanje koncentracije žučnih kiselina te AST i ALT čija se aktivnost može povećati do 4

puta [124]. Za dijagnostiku bolesti jetre u trudnoći osim određivanja aktivnosti AST i ALT potrebno je odrediti i aktivnost gama-glutamil transferaze (GGT) i alkalne fosfataze (ALP) obzirom se aktivnosti ovih enzima određuju u dijagnostici kolestaze.

Medijan koncentracije GGT pokazuje vrlo blage nelinearne promjene te je gotovo stabilan kroz cijelo trajanje trudnoće. Vrijednosti donje i gornje percentilne krivulje niže su u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne što može generirati lažno snižene interpretacije nalaza koji nisu klinički značajni. Vrijednosti dobivene ovim istraživanjem sukladne su rezultatima objavljenim u svim drugim istraživanjima te je zaključak kako se vrijednosti GGT ne mijenjaju značajno tijekom trudnoće u odnosu na žene koje nisu trudne [22,24,26,31,34].

Aktivnost ALP pokazuje izraženu dinamiku tijekom trudnoće. Nakon diskretnog pada aktivnosti od 11. do 15. tjedna trudnoće, aktivnost počinje blago nelinearno rasti do oko 26. tjedna trudnoće, a zatim porast postaje progresivan i izražen sve do kraja trudnoće. U usporedbi s referentnim rasponom za žene koje nisu trudne 38,7% rezultata bit će interpretirano kao lažno sniženo, a 8,3% rezultata kao lažno povišeno prema podacima prikupljenim u ovom istraživanju iako će postotak lažno povišenih rezultata u trećem tromjesečju biti znatno veći zbog značajnog porasta aktivnosti ALP. Za primjenu aktivnosti ALP u dijagnostici bolesti jetre u trudnoći potrebno je nalaze procjenjivati isključivo prema referentnim rasponima za trudnice. U velikoj retrospektivnoj studiji Titaux i sur. objavljena je kontinuirana referentna krivulja za ALP od 2. do 41. tjedna trudnoće koja pokazuje sličnu dinamiku kao u ovom istraživanju. Početno smanjenje koncentracije ALP pripisuje se učinku hemodilucije, a progresivni porast aktivnosti ALP iz drugog u treće tromjesečje odraz je povećane aktivnosti ALP iz posteljice, ali i aktivnosti izoenzima iz kosti zbog pojačane pregradnje kostiju uslijed djelovanja PTHrP [125]. Usporedbom rezultata s rezultatima drugih istraživanja uglavnom su vrijednosti sukladne, Dai i sur. objavili su nešto niže vrijednosti ALP za donju i gornju granicu referentnog raspona [26]. Usporedbom s rezultatima percentilne krivulje u istraživanju Titaux i sur, naši se rezultati slažu s objavljenom donjom percentilnom krivuljom, dok su vrijednosti medijana i gornje percentilne krivulje značajno viši kod Tiatux i sur. u odnosu na rezultate ovog istraživanja [125].

U procjeni bolesti jetre određuje se i koncentracija bilirubina čije povećanje može biti znak akutne bolesti jetre u trudnoći. Medijan koncentracije bilirubina pokazuje vrlo blagi linearni porast dok se vrijednosti gornje percentilne krivulje blago smanjuju kroz trudnoću, od 13 do 12 μmol/L, i značajno su niže u odnosu na gornju granicu referentnog raspona za žene koje nisu trudne (20 μmol/L) što znači da postoji mogućnost lažno normalnog nalaza. Obzirom kako Swansea kriteriji za dijagnostiku akutne masne jetre u trudnoći navode graničnu vrijednost za povišeni bilirubin od 14 μmol/L nalaze trudnica potrebno je procjenjivati koristeći odgovarajuće

referente raspone [123]. Usporedbom s rezultatima ostalih istraživanja vrijednosti koncentracije bilirubina su sukladne objavljenim referentnim rasponima osim što su Dai i sur. i Larsson i sur. objavili nešto više vrijednosti gornje granice referentnog raspona, no još uvijek unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne [22-24,26,31].

Aktivnost alfa amilaze postepeno blago raste kroz cijelu trudnoću, a gornja percentilna krivulja pokazuje vrlo blagu dinamiku te su vrijednosti više u odnosu na gornju granicu referentnog raspona za žene koje nisu trudne što znači da se nalaz u trudnica može interpretirati kao lažno povišen, a u ovom je istraživanju takvih rezultata 8,3%. U istraživanjima referentnih raspona za trudnice rijetko se izvještava o aktivnosti alfa amilaze. Groenendijk i sur. objavili su nešto više vrijednosti gornje granice referentnog raspona dok su donje granice istovjetne rezultatima ovog istraživanja [24]. Lillemoen i sur. objavili su vrijednosti sukladne vrijednostima ovog istraživanja uz ograničenje procjene dinamike promjene koncentracije zbog diskretnog prikaza referentnih raspona [31]. Larsson i sur. objavili su značajno niže vrijednosti u odnosu na ovo istraživanje, ali i ostala istraživanja vjerojatno zbog specifičnog određivanja pankreatične alfa amilaze [22]. Alfa amilaza je dijagnostički važna kod akutnog pankreatitisa koji se rijetko javlja u trudnoći, ali predstavlja po život opasno stanje za majku i dijete. Obzirom kako su hipertrigliceridemija i postojanje žučnih kamenaca jedan od značajnih uzroka akutnog pankreatitisa, tako trudnoća predstavlja povećani rizik za razvoj akutnog pankreatitisa budući je motilitet žučnjaka usporen, a sinteza kolesterola i triglicerida značajno povišena [126].

Mjerenje aktivnosti enzima koji su pokazatelji tkivnog oštećenja poput kreatin kinaze (CK) i laktat dehidrogenaze (LDH) također je značajno u trudnoći. Aktivnost LDH pokazuje blagi porast tijekom trudnoće, a dinamika promjene odvija se unutar referentnog raspona za žene koje nisu trudne te je aktivnost LDH kroz prvo i drugo tromjesečje niža od vrijednosti koje se očekuju kod žena koje nisu trudne. Tek na samom kraju trudnoće gornja percentilna krivulja doseže vrijednosti gornje granice referentnog raspona za žene koje nisu trudne. Klajnbard i sur. te Lillemoen i sur. objavili su rezultate sukladne ovom istraživanju [23,31]. Bohn i sur. objavili su više aktivnosti LDH za donju i gornju granicu referentnog raspona što se može objasniti dužim transportom uzorka i pohranom istog prije analize što dovodi do neprimjetne nestabilnosti eritrocita i posljedičnog otpuštanja LDH u serum [34]. Aktivnost LDH ≥600 U/L jedan je od kriterija za dijagnozu HELLP sindroma prema Mississippi klasifikaciji [122]. Osim toga, LDH je važan biljeg oštećenja tkiva koje može nespecifično uputiti na patološki proces tijekom trudnoće. Medijan aktivnost CK blago, gotovo linearno raste tijekom trudnoće dok gornja percentilna krivulja pokazuje progresivan dinamičan porast do kraja trudnoće. U prvom i drugom tromjesečju vrijednosti u trudnica ne razlikuju se od vrijednosti žena koje nisu trudne, no oko 30. tjedna trudnoće gornja percentilna krivulja prelazi vrijednosti za žene koje nisu

trudne. Ovakva dinamika upućuje na mogućnost lažno normalnog nalaza u prvoj polovici trudnoće te lažno povišenog nalaza u zadnjem tromjesečju. Aktivnost CK rijetko je mjerena u drugim istraživanjima koja su za cilj imala određivanje referentnih raspona vjerojatno zbog postojanja značajnijih biljega mišićnog oštećenja, a koji nisu bili predmet ovog istraživanja. Tako Lillemoen i sur. imaju objavljene nešto više vrijednosti gornje granice referentnog raspona, dok Groenendijk i sur. nalaze nešto niže vrijednosti aktivnosti CK [24,31]. Zanimljivo je da je tijekom ovog istraživanja upravo temeljem izolirano povišene vrijednosti aktivnosti CK jednoj od trudnica postavljena dijagnoza mišićne distrofije tip 2 za koju ranije nije znala.

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju izraziti porast aterogenih lipida u krvi u trudnoći što je u skladu s brojnim objavljenim istraživanjima i sažeto u sustavnim pregledima [127]. Međutim, procjena vrijednosti ovih pokazatelja u trudnoći nije moguća usporedbom s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne budući se na laboratorijskom nalazu iskazuju preporučene vrijednosti za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti za opću populaciju žena koje nisu trudne. Koncentracija ukupnog kolesterola izraženo nelinearno raste tijekom cijele trudnoće. Usporedbom s preporučenim vrijednostima utvrđeno je čak 64,9% lažno povišenih rezultata što značajno onemogućuje ispravnu procjenu nalaza trudnica. Rezultati drugih istraživanja također pokazuju dinamiku porasta koncentracije ukupnog kolesterola međutim granice referentnog raspona koje prikazuju značajno su niže u odnosu na rezultate ovog istraživanja. Nadalje, pouzdana usporedba nije moguća budući zbog izraženog i konstantnog porasta izračunati medijan i 95% referentni raspon za određeno razdoblje trudnoće predstavlja srednju mjeru dok rezultati ovog istraživanja prikazuju dinamiku promjene gdje mjera središnjice nije odgovarajuća. Klajnbard i sur. su izvijestili o referentnom rasponu za 35. do 42. tjedan trudnoće od 4,4 do 8,8 mmol/L kolesterola, Dathan-Stumpf i sur. su za treće tromjesečje dali raspon 4,8 do 9,7 mmol/L, Bohn i sur. od 4,6 do 8,6 mmol/L, Lillemoen i sur. od 4,2 do 9,6 mmol/L, a Sun i sur. su u meta-analizi temeljenoj na 13 istraživanja, objavili raspon od 4,4 do 9,0 mmol/L [23,31,34,127,128]. Našim smo istraživanjem za treće tromjesečje dobili raspon vrijednosti za donju percentilnu granicu od 5,2 do 5,7 mmol/L, a za gornju percentilnu granicu od 10,2 do 11,4 mmol/L. Rezultati ovog istraživanja nisu isključivo izračun granica referentnog raspona prema točno izmjerenim koncentracijama, već su rezultat matematičko-statističkog modeliranja koji se prilagođava svim podacima u kontinuitetu te se stoga ne može jednostavno usporediti s drugim istraživanjima.

Promjena koncentracije LDL kolesterola pokazuje slično izraženu dinamiku kao i koncentracija ukupnog kolesterola te usporedbom s preporučenim vrijednostima postoji 51,1% lažno povišenih interpretacija rezultata. Usporedbom rezultata s drugim istraživanjima postoji dobra usporedba s istraživanjem Dathan-Stumpf i sur. koji su objavili raspon za treće tromjesečje od 2,4 do 7,0 mmol/L, a gdje je koncentracija LDL kolesetrola određivana izravnim

mjerenjem [128]. Ovim istraživanjem raspon koncentracija LDL kolesterola za donju percentilnu krivulju u trećem tromjesečju iznosi od 2,5 do 2,7 mmol/L, a za gornju percentilnu krivulju od 6,6 do 7,3 mmol/L. Lillemoen i sur. su objavili raspon od 2,5 do 8,2 mmol/L za treće tromjesečje, no nažalost nisu objavili metodu kojom su određivali koncentraciju LDL kolesterola [31]. Klajnbard i sur. i Groenendijk i sur. određivali su računski LDL kolesterol koristeći Friedwaldovu jednadžbu dok su u meta-analizi Sun i sur. obuhvaćena istraživanja izravnom i računskom metodom za LDL kolesterol [23,24,127]. Spomenuta istraživanja izvještavaju značajno niže vrijednosti LDL kolesterola. Mogući razlog je istovremeno prisutna hipertrigliceridemija u krvi, a koja utječe na Friedwaldovu jednadžbu lažno smanjujući koncentraciju LDL kolesterola. U ovom je istraživanju za izračun LDL kolesterola korištena Sampsonova jednadžba koja je trenutno superiorna jednadžba za računsku procjenu LDL kolesterola zbog jednostavnosti implementacije, ali i neosjetljivosti na visoke koncentracije triglicerida do 9 mmol/L [84,129].

Koncentracija HDL kolesterola pokazuje blagi nelinearni porast tijekom trudnoće manje izražen nego kod ukupnog i LDL kolesterola. Izmjerene koncentracije su iznad preporučene granice za žene koje nisu trudne. U objavljenoj literaturi istaknuto je kako se koncentracija HDL kolesterola ne mijenja značajno kroz trudnoću iako se opisuju promjene kroz tromjesečja trudnoće. Vrijednosti koncentracije HDL kolesterola u istraživanju Klajnbard i sur. te Dathan-Stumpf i sur. sukladna su rezultatima ovog istraživanja, dok drugi autori navode nešto niže koncentracije za donju i gornju granicu referentnog raspona [23,128]. Razlike u izmjerenim koncentracijama se osim u pristupu izradi između diskretnih i kontinuiranih referentnih raspona može objasniti i razlikama u korištenim metodama određivanja koncentracije ukupnog kolesterola te HDL i LDL kolesterola te njihovoj različitoj osjetljivosti na povišenu koncentraciju triglicerida koja je opisana u istraživanjima [130,131]. Medijan koncentracije triglicerida pokazuje izražen i kontinuirani porast kroz cijelo trajanje trudnoće, dok gornja percentilna krivulja još izraženije raste sve do kraja trudnoće. Usporedbom s preporučenim graničnim vrijednostima za opću populaciju čak 42,2% rezultata bit će interpretirano kao lažno povišeno. Usporedbom s objavljenim istraživanjima vrijednosti su uglavnom sukladne u prvom tromjesečju, no s trajanjem trudnoće dolazi do izraženijih razlika u objavljenim rezultatima u usporedbi s rezultatima ovog istraživanja te su koncentracije triglicerida u drugim istraživanjima u trećem tromjesečju nešto niže [24,31,34]. Wu i sur. su izvijestili najvišu koncentraciju triglicerida u razdoblju od 32. do 36. tjedna trudnoće od 1,7 do 6,5 mmol/L [132]. U ovom se istraživanju koncentracije donje percentilne granice u istovjetnim tjednima kreću oko 1,3 mmol/L, a gornje percentilne granice od 4,9 do 5,6 mmol/L što se može usporediti s rezultatima Klajnbard i sur i Dathan-Stumpf i sur. [23,128].

Lipidi u krvi povećavaju se do vrlo visokih koncentracija tijekom trudnoće kako bi zadovoljili energetske potrebe majke i fetusa u razvoju, te služe kao strukturne molekule i prekursori brojnih bioaktivnih molekula i hormona [39]. Visoke koncentracije lipida posljedica su povećane inzulinske rezistencije i lipogeneze, kao i učinka estrogena. Uloga lipida kao izvora energije i gradivnih elemenata za majku i dijete je neosporna, ali postoje i brojne komplikacije i štetni ishodi povezani s hiperlipidemijom u trudnoći, poput preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, prijevremenog poroda, intrahepatične kolestaze i zastoja rasta fetusa [133]. Unatoč brojnim objavljenim istraživanjima o promjenama lipida u trudnoći, interpretacija nalaza ostaje izazov obzirom ne postoje definirane granice kliničke odluke koje bi olakšale interpretaciju nalaza lipidnog profila i omogućile predviđanje neželjenih ishoda trudnoće [134].

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako korištenje referentnih raspona za žene koje nisu trudne za interpretaciju laboratorijskih nalaza u trudnoći dovodi pogrešne klasifikacije fizioloških vrijednosti kao patoloških. Za većinu od 43 analizirana laboratorijska pokazatelja, značajan udio rezultata označen je kao povišen ili snižen kada se interpretiraju u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne, a koji se prikazuju na laboratorijskom nalazu. S gledišta javnog zdravstva, takva sustavna pogrešna interpretacija nije manji tehnički problem, već strukturni problem sa širokim posljedicama za pojedince, zdravstveni sustav i raspodjelu resursa na razini populacije [21,29].

Trudnoću karakteriziraju kontinuirane, nelinearne fiziološke promjene koje utječu na gotovo sve organske sustave. Iako referentni rasponi temeljeni na tromjesečju predstavljaju napredak u odnosu na referentne raspone za opću populaciju, oni su i dalje neodgovarajuće rješenje za procjenu dinamičnih bioloških procesa. Diskretna podjela trudnoće u tromjesečja ili stratificirana podjela prema tjednima trudnoće prikriva varijabilnost unutar samih podjela i stvara umjetne granice koje ne odražavaju temeljnu fiziologiju. U opsežnom istraživanju provedenom na milijunima laboratorijskih podataka uz upotrebu dinamičkog modeliranja pokazana je značajna dinamika za mnoge laboratorijske pokazatelje uspoređujući ih s razdobljem prije trudnoće, za vrijeme trudnoće te nakon trudnoće [33]. Kao rezultat toga, žene u različitim tjednima trudnoće unutar istog tromjesečja mogu se procijeniti u odnosu na identične referentne granice unatoč tome što imaju značajno različite očekivane vrijednosti laboratorijskih pokazatelja. Kontinuirane referentne krivulje dobivene u ovom istraživanju rješavaju ovo ograničenje stavljajući laboratorijski nalaz u model kao glatku funkciju gestacijske dobi, omogućujući interpretaciju koja je usklađena s biološkim promjenama i smanjujući pogrešnu klasifikaciju na granicama susjednih kategorija [21].

Kao izravni doprinos ovog istraživanja razvijena je mrežna aplikacija koja omogućuje praktičnu implementaciju kontinuiranih referentnih krivulja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Aplikacija omogućava trudnicama i zdravstvenim djelatnicima unos vrijednosti laboratorijskih pokazatelja zajedno s gestacijskom dobi, pri čemu se rezultat prikazuje kao točka na odgovarajućoj kontinuiranoj referentnoj krivulji. Na taj se način laboratorijski nalaz interpretira u kontekstu točnog tjedna trudnoće, čime se olakšava razumijevanje fizioloških promjena, smanjuje rizik pogrešne klasifikacije i omogućuje jasnija komunikacija rezultata između laboratorija, kliničara i trudnica. Ovakav alat predstavlja most između metodološkog razvoja referentnih krivulja i njihove stvarne primjene u kliničkom i javnozdravstvenom okruženju.

Čak i male sustavne pogreške u interpretaciji, kada se primjenjuju na cijelu populaciju trudnica, mogu generirati značajnu kumulativnu štetu. Netočno označavanje laboratorijskog nalaza može pokrenuti dijagnostičke postupke koji uključuju ponovljeno laboratorijsko testiranje, dodatne laboratorijske pretrage, specijalističke preglede, slikovne dijagnostike te farmakološke intervencije koje imaju malu ili nikakvu kliničku korist. Takvi postupci opterećuju sustav zdravstvene zaštite i povećavaju troškove, a istovremeno izlažu trudnice nepotrebnim postupcima i potencijalnim jatrogenim rizicima [63]. Na razini populacije, ovi procesi doprinose percepciji trudnoće kao patološkog stanja, a ne kao fiziološke životne faze.

Istodobno, neprimjereni referentni rasponi mogu dovesti do lažnog dojma stanja trudnice. Određeni patološki laboratorijski pokazatelji mogu se činiti „normalnima“ kada se interpretiraju u odnosu na referentne raspone za žene koje nisu trudne. To je posebno važno za pokazatelje poput kreatinina ili hemoglobina, gdje fiziološke promjene tijekom trudnoće smanjuju koncentracije ovih pokazatelja. Neprepoznavanje takvih odstupanja može odgoditi dijagnozu i liječenje stanja u trudnice, povezanih s nepovoljnim perinatalnim ishodima, uključujući ograničenje rasta fetusa, disfunkciju posteljice ili prijevremeni porod [39].

S gledišta javnog zdravstva, odgođeno prepoznavanje prave patologije predstavlja propuštenu priliku za pravovremenu intervenciju, s posljedicama koje se mogu protezati i izvan pojedinačne trudnoće. Unatoč metodološkim razlikama, trendovi uočeni za većinu laboratorijskih pokazatelja u ovom istraživanju pokazali su dobro slaganje s prethodno objavljenom literaturom, podupirući valjanost izvedenih kontinuiranih referentnih krivulja vanjskim izvorima.

Uočene razlike između studija vjerojatno manje odražavaju specifičnosti populacije, a vjerojatnije proizlaze iz razlika u dizajnu studije, podjeli trudnoće prema razdobljima i statističkom pristupu. Izravna usporedba kontinuiranih referentnih krivulja s diskretnim referentnim rasponima predstavlja izazov u istraživanju referentnih vrijednosti u trudnoći zbog nedostatka metodološke usklađenosti.

Pokazatelji lipidnog statusa predstavljaju ogledni primjer prednosti kontinuiranog modeliranja. U našem istraživanju ukupni kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi pokazali su izraženije poraste u kasnoj trudnoći u usporedbi s objavljenim istraživanjima koja prikazuju diskretne referentne raspone. Koncentracije lipida rastu brzo i progresivno tijekom trudnoće, posebno u trećem tromjesečju, odražavajući fiziološke prilagodbe koje podržavaju rast fetusa i energetske potrebe. Kada se vrijednosti uprosječuju prema širim gestacijskim razdobljima, ovaj dinamički porast može biti ublažen ili prikriven.

Interpretacija rezultata lipida u trudnoći također postavlja važna pitanja javnog zdravstva jer lipidi nemaju klasične referentne raspone u općoj populaciji, već se procjenjuju korištenjem preporučenih graničnih vrijednosti usmjerenih na dugoročnu prevenciju kardiovaskularnog rizika. Primjena ovih graničnih vrijednosti na trudnice izvan odgovarajućeg konteksta može dovesti do neprimjerenog označavanja fiziološke hiperlipidemije kao patološke, iako je poznato kako porast aterogenih lipida u trudnoći nema aterogeni učinak tijekom trudnoće, no dugoročne posljedice još nisu poznate [135] . To može stvoriti nepotrebnu tjeskobu, prehrambena ograničenja ili zabrinutost koja nije potkrijepljena dokazima.

Osim kliničke interpretacije, neprimjereni referentni rasponi imaju važne implikacije za zdravstvenu pismenost i psihološku dobrobit. Trudnice se sve više potiču na aktivno korištenje zdravstvenih informacija, a mnogi zdravstveni sustavi sada omogućuju izravan pristup laboratorijskim rezultatima putem elektroničkih portala, često bez popratnog objašnjenja [96]. Kada se laboratorijski nalazi prikazuju uz referentne raspone za žene koje nisu trudne, abnormalno obilježeni nalazi mogu stvoriti nesigurnost ili nelagodu i time narušiti dobrobit trudnice. Taj je učinak posebno izražen među osobama s ograničenom zdravstvenom pismenošću, ali nije ograničen samo na ovu skupinu jer čak i medicinski informirane trudnice mogu imati poteškoća s tumačenjem i prihvaćanjem abnormalnih nalaza u nedostatku interpretacije specifične za trudnoću [55,57]. Psihološke reakcije na pogrešno protumačene laboratorijske nalaze ne treba zanemariti. Majčin stres i anksioznost tijekom trudnoće povezani su s promijenjenim zdravstvenim navikama, povećanim korištenjem zdravstvene zaštite i nepovoljnim ishodima trudnoće. Istraživanja o izravnom pristupu dijagnostičkim informacijama ističu da nedostatno objašnjeni rezultati mogu dovesti do značajnog emocionalnog opterećenja i promjena u ponašanju pacijentica [96,136]. Na taj način, neodgovarajuće izvještavanje laboratorijskog nalaza može neizravno utjecati na ishode trudnoće putem psihosocijalnih mehanizama, dodatno naglašavajući njegovu važnost za javno zdravstvo.

Implikacije referentnih raspona specifičnih za trudnoću protežu se izvan majčinog zdravlja i obuhvaćaju razvoj fetusa i dugoročno zdravlje djeteta. Laboratorijsko testiranje tijekom trudnoće utječe na brojne odluke koje oblikuju intrauterino okruženje. Kada se fiziološke prilagodbe pogrešno klasificiraju kao patološke, mogu uslijediti nepotrebne

intervencije, izlažući fetus rizicima koji se mogu izbjeći. Suprotno tome, neprepoznavanje stvarnih abnormalnosti može odgoditi intervenciju kod stanja koja ugrožavaju dobrobit fetusa [29,63]. S etičkog i javnozdravstvenog stajališta, fetus predstavlja posebno ranjivu populaciju, što naglašava važnost točne laboratorijske procjene majke kao komponente zaštite fetusa. Unutar šireg okvira Razvojnog podrijetla zdravlja i bolesti (engl. *Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD*), intrauterina stanja prepoznata su kao ključne odrednice dugoročnih metaboličkih, kardiovaskularnih i neuroloških razvojnih ishoda kod potomstva [137,138]. Majčin nutritivni status, metaboličke prilagodbe i hormonska okolina, često praćeni laboratorijskom obradom, imaju središnju ulogu u fetalnom programiranju. Pogrešno tumačenje laboratorijskih nalaza stoga može imati implikacije koje se protežu izvan perinatalnog razdoblja, neizravno oblikujući životne putanje zdravlja sljedeće generacije [139].

S gledišta javnog zdravstva i jednakosti, standardizirana primjena referentnih raspona specifičnih za trudnoću prema gestacijskoj dobi predstavlja priliku za smanjenje razlika u skrbi trudnica. Zdravstvena pismenost je neravnomjerno raspoređena među populacijama, a žene s nižom zdravstvenom pismenošću mogu biti nesrazmjerno pogođene neprimjerenim laboratorijskim izvješćima, sa smanjenom sposobnošću sudjelovanja u zajedničkom donošenju odluka i povećanim psihološkim opterećenjem [56,57]. Jasni, primjereni referentni rasponi, potkrijepljeni vizualnim prikazima kontinuiranih referentnih krivulja, mogu poboljšati razumijevanje među različitim populacijama i doprinijeti ravnopravnijoj skrbi trudnica.

Uzevši sve u obzir, ovi rezultati naglašavaju potrebu za preispitivanjem načina na koji se laboratorijski rezultati tumače i izvještavaju tijekom trudnoće. Rutinska upotreba referentnih raspona za žene koje nisu trudne dovodi do sustavne pogrešne klasifikacije, nepotrebne tjeskobe, neučinkovitog korištenja zdravstvenih resursa i potencijalne štete i za majku i za dijete. Kontinuirane referentne krivulje specifične za trudnoću nude znanstveno robusnu i javno značajnu alternativu koja usklađuje laboratorijsku medicinu s dinamičnom fiziologijom trudnoće. Njihovu provedbu treba promatrati ne samo kao tehničko usavršavanje, već kao intervenciju javnog zdravstva s potencijalom za poboljšanje majčinske skrbi, podršku razvoju fetusa i doprinos zdravijim dugoročnim ishodima populacije.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja koje je potrebno uzeti u obzir prilikom tumačenja kontinuiranih referentnih krivulja u trudnoći. Važno je napomenuti kako mnoga od tih ograničenja odražavaju izazove istraživanja referentnih raspona u trudnoći, a ne metodološke nedostatke specifične za rad. Podatak o tjednu trudnoće u trenutku uzorkovanja je temeljen na izjavi trudnice odnosno samoprocjene trudnice. Iako se ultrazvučna procjena trajanja trudnoće smatra preciznijim podatkom, ona nije uvijek bila dostupna u trenutku uzorkovanja. U istraživanju Olesen i sur. pokazano je kako je samoprocjena gestacijske dobi

temeljem posljednje mjesečnice sukladna s ultrazvučnom procjenom, a razlike su općenito bile male te je malo vjerojatno da će značajno utjecati na pristranost analize na razini skupine [140].

U slučaju modeliranja kontinuiranih referentnih krivulja ovisnih o tjednu trudnoće, takva mala slučajna odstupanja vjerojatno ne utječu značajno na ukupni oblik procijenjenih krivulja, posebno kada se primjenjuju pristupi modeliranja temeljeni na zaglađivanju kao što je to slučaj kod GAMLSS modela.

Važno ograničenje je mali ukupni uzorak i neravnomjerna raspodjela opažanja po tjednu trudnoće, što utječe na preciznost procijenjenih percentilnih krivulja. Za razliku od diskretnih referentnih raspona, za izradu kontinuiranih referentnih krivulja ne postoji univerzalno prihvaćena preporuka za minimalnom veličinom uzorka. U modelima temeljenim na zaglađivanju penaliziranim splajnovima kao što su GAMLSS modeli, koncept veličine uzorka specifične za dob je slabo definiran. Naime, procjene percentila u bilo kojoj gestacijskoj dobi nisu oblikovane samo konkretnim opažanjima u toj točnoj dobi već i susjednim vrijednostima putem zaglađivanja [141]. Posljedično, efektivna veličina uzorka koja doprinosi danom percentilu ne može se izravno izjednačiti s brojem opažanja u jednom gestacijskom tjednu. Ipak, ograničena gustoća podataka smanjuje preciznost procijenjenih percentila, posebno u repovima raspodjele i na granicama raspona gestacijske dobi. Cole ističe da iako zaglađivanje poboljšava stabilnost, ne uklanja nesigurnost, a formalna kvantifikacija te nesigurnosti, primjerice ponovljenom analizom nasumično odabranih poduzoraka uz vraćanje između pojedinih uzorkovanja (engl. *bootstrapping*), bitna je kada su veličine uzoraka male ili neravnomjerno raspoređene [141]. U našem istraživanju ovo je ograničenje riješeno primjenom upravo takve metode kako bi se empirijski procijenila varijabilnost u procijenjenim krivuljama i identificirala područja gestacijske dobi gdje bi bili potrebni dodatni podaci za postizanje veće preciznosti.

Drugo, raspodjela opažanja po tjednima trudnoće bila je neravnomjerna, s manje dostupnih uzoraka u određenim tjednima trudnoće. Ograničenja u izvedbi istraživanja referentnih raspona u trudnoći su već opisana. Određivanje referentnih raspona u trudnoći izravnim pristupom znatno je složenije od istraživanja referentnih raspona u populacijama koje nisu trudne zbog ograničenih mogućnosti rutinskog uzimanja krvi tijekom nekompliciranih trudnoća. Naime zdrave trudnice svega nekoliko puta dolaze na laboratorijsku obradu i to najčešće krajem prvog tromjesečja zbog neinvazivnog kombiniranog probirnog testa na aneuploidije te od 24. do 28. tjedna trudnoće zbog oralnog testa tolerancije na glukozu u svrhu pretraživanja na gestacijski dijabetes. Nadalje, u laboratorijskom informacijskom sustavu najčešće ne postoji podatak o trenutnoj trudnoći niti o tjednu trudnoće, a također je otežan pristup kliničkoj anamnezi potrebnoj za definiranje zdrave trudnice. Nadalje, zdravlje trudnica se ne definira samo u određenoj točki prikupljanja uzorka već je potrebno pratiti tijek trudnoće

i ishod poroda, a ponekad i razdoblje nakon poroda. Zbog toga je često odustajanje trudnica zbog razvoja komplikacija u trudnoći ili na porodu nakon uključivanja ili nemogućnosti prikupljanja uzoraka u unaprijed definiranim tjednima trudnoće. Prema istraživanjima, u prospektivnim kohortama taj broj trudnica koje se isključuju iz istraživanja može biti oko 40–50% [21].

Nadalje, indeks tjelesne mase majke (BMI) predstavlja dodatno ograničenje. BMI je u našem istraživanju izračunat u vrijeme prikupljanja uzorka, a podaci o BMI prije trudnoće nisu bili dostupni za sve sudionice pa trudnoće nisu stratificirane prema kategorijama BMI-a. Potencijalni utjecaj BMI-a na laboratorijska mjerenja nije procijenjen, a referentne krivulje izrađene su korištenjem podataka svih sudionika bez obzira na BMI. Iako je poznato da majčin BMI može utjecati na određene laboratorijske pokazatelje, stupanj u kojem BMI prije trudnoće ili porast mase u trudnoći neovisno utječu na vrijednosti laboratorijskih pokazatelja specifičnih za trudnoću nije potpuno poznat [94,95]. U literaturi je istaknuto kako istovremena stratifikacija prema tjednu trudnoće i BMI nije praktična za izvođenje referentnih raspona te kako pretjerana stratifikacija čini istraživanja neizvedivima pa su pragmatični kompromisi neizbježni [21].

Što se tiče dobi majke, nije primijenjena stratifikacija na temelju dobi, što je u skladu s trenutnom laboratorijskom praksom kod odraslih žena koje nisu trudne, gdje se obično primjenjuje jedan referentni raspon u cijelom rasponu reproduktivne dobi, primjerice od 18 do 44 godine što je raspon dobi trudnica uključenih u ovo istraživanje. Iako neka istraživanja sugeriraju kako dob majke može utjecati na određene ishode trudnoće i fiziološke prilagodbe, ne postoje čvrsti dokazi koji podupiru dobno specifične laboratorijske referentne raspone za trudnoću [21]. Obzirom na to, nedostatak stratifikacije prema dobi u ovom istraživanju nije ograničenje već uobičajena praksa.

Još jedno ograničenje je nepotpuna dostupnost podataka o ishodu trudnoće za sve sudionice. Provjera zdravstvenog stanja trudnice prilikom poroda važna je za razmatranje prilikom izrade referentnih raspona jer komplikacije koje nastanu kasnije u trudnoći mogu retrospektivno isključiti sudionike iz referentne kohorte zdravih trudnica. Međutim, kako je dokumentirano u literaturi, prikupljanje podataka o ishodima tjednima ili mjesecima nakon prikupljanja uzorka logistički je izazovno i ponekad nedostižno te značajno doprinosi odustajanju sudionika u prospektivnim istraživanjima. Ovo ograničenje uobičajeno je u objavljenim studijama i odražava kompromis između strogih kriterija isključenja i odgovarajuće veličine uzorka [21].

Konačno, laboratorijske analize provedene su korištenjem dva različita analitička sustava. To uvodi analitičku heterogenost, što se može smatrati i ograničenjem, ali i snagom studije. Razlike ovisne o analitičkoj metodi dobro su prepoznati izvor varijabilnosti u

istraživanjima referentnih raspona, a kombiniranje rezultata s različitih platformi može povećati rasap promatranih vrijednosti. Istodobno, referentni rasponi trudnoće navedeni u literaturi često se oslanjaju na podatke s jedne platforme, ograničavajući njihovu generalizaciju na druge laboratorije koji koriste različite analitičke sustave. Uključivanje podataka generiranih korištenjem dviju analitičkih metoda stoga može poboljšati vanjsku relevantnost izvedenih referentnih krivulja obuhvaćanjem varijabilnosti povezane s metodom koja se susreće u rutinskoj kliničkoj praksi. Prema Bohn i sur., analitička heterogenost neizbježna je značajka suvremenog istraživanja referentnih raspona u trudnoći i naglašava važnost lokalne verifikacije prije kliničke primjene [34].

Navedena ograničenja ističu složenost generiranja kontinuiranih referentnih krivulja specifičnih za trudnoću prospektivnim pristupom. Iako bi veći, ujednačenije raspoređeni skupovi podataka s opsežnim informacijama o kovarijatama i ishodima poboljšali preciznost, takvi idealni uvjeti rijetko su dostižni u istraživanju trudnoće. Stoga ovo istraživanje predstavlja pragmatičnu ravnotežu između metodološke strogosti i izvedivosti u stvarnom svijetu, a u skladu s trenutnim stanjem dostupne literature o referentnim rasponima trudnoće. Ovo je prvo istraživanje koje donosi kontinuirane referente krivulje za razdoblje od 11. do 38. tjedna trudnoće temeljem prospektivno prikupljenih podataka što je, prema drugim autorima, jedini pristup koji ispravno prati dinamične promjene laboratorijskih pokazatelja u trudnoći.

6. ZAKLJUČCI

Interpretacija laboratorijskih nalaza trudnica usporedbom s referentnim rasponima za žene koje nisu trudne može dovesti do sustavne pogreške u donošenju odluka. Ovim je istraživanjem za većinu ispitanih laboratorijskih pokazatelja zabilježen značajan udio lažno sniženih ili lažno povišenih nalaza kada se rezultati tumače prema referentnim rasponima za žene koje nisu trudne, što potvrđuje njihovu neprimjerenost za populaciju trudnica.

Pogreške prilikom interpretacije laboratorijskih nalaza trudnica mogu imati značajne kliničke i javnozdravstvene posljedice. Lažno patološki nalazi mogu dovesti do nepotrebnih dijagnostičkih postupaka, dodatnih pretraga i intervencija bez kliničke koristi, dok lažno uredni nalazi mogu odgoditi prepoznavanje stanja koja zahtijevaju pravodobnu intervenciju i time imati negativne posljedice na zdravlje majke i fetusa.

Trudnoća je fiziološko stanje praćeno kontinuiranim i nelinearnim promjenama koje se ne mogu pouzdano opisati diskretnim referentnim rasponima. Stratifikacija referentnih raspona prema tromjesečjima ili drugačije definiranim razdobljima trudnoće može prikriti varijacije unutar jednog razdoblja ili stvoriti umjetne granice koje ne odražavaju fiziološke promjene u trudnoći.

Kontinuirane referentne krivulje omogućuju dinamičnu interpretaciju laboratorijskih nalaza koja je usklađena s točnom gestacijskom dobi. Kontinuirane referentne krivulje predstavljaju biološki utemeljene okvire za kliničku procjenu laboratorijskog nalaza čime se smanjuje pogrešna klasifikacija rezultata laboratorijske analize.

Iako je usporedba rezultata ovog istraživanja s do sada objavljenim diskretnim referentnim rasponima izazovna, budući se radi o dva različita pristupa za procjenu rezultata laboratorijskih nalaza, oni se u velikoj mjeri slažu što podupire vanjsku valjanost generiranih referentnih krivulja. Uočene razlike među istraživanjima vjerojatnije proizlaze iz metodoloških i analitičkih razlika nego iz neslaganja u temeljnoj fiziologiji trudnoće.

Izvještavanje laboratorijskih nalaza uz upotrebu neodgovarajućih referentnih raspona može negativno utjecati na psihološku dobrobit trudnica. Obzirom na sve dostupniji izravni pristup medicinskoj dokumentaciji, abnormalno označeni nalazi koje ne prati odgovarajuća interpretacija specifična za trudnoću može povećati anksioznost i nesigurnost kod trudnica. Time se dodatno naglašava potreba za prilagođenim laboratorijskim izvješćima.

Kao izravni doprinos ovog istraživanja razvijena je računalna mrežna aplikacija za interpretaciju laboratorijskih nalaza u trudnoći temeljena na kontinuiranim referentnim krivuljama. Ovakav alat predstavlja izravnu vezu između razvoja kontinuiranih referentnih krivulja i njihove stvarne primjene u kliničkom i javnozdravstvenom okruženju.

Uvođenje kontinuiranih referentnih krivulja specifičnih za trudnoću predstavlja važan korak prema preciznijoj, sigurnijoj i ravnopravnijoj skrbi trudnica. Njihova implementacija nije samo tehničko unapređenje laboratorijskog izvještavanja, već i javnozdravstvena intervencija s ciljem poboljšanja ishoda trudnoće te dugoročnog zdravlja majke i djeteta.

7. LITERATURA

1. Ngo A, Gandhi P, Miller WG. Frequency that Laboratory Tests Influence Medical Decisions. J Appl Lab Med 2017;1:410-14. doi: 10.1373/jalm.2016.021634.
2. Hallworth MJ. The '70% claim': what is the evidence base? Ann Clin Biochem 2011;48:487-8. doi: 10.1258/acb.2011.011177.
3. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. Am J Clin Pathol 2011;136:829-33. doi: 10.1309/AJCPR28HWHSSDNON.
4. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem 2010;47:101-10. doi: 10.1258/acb.2009.009222.
5. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. Clin Chim Acta 2009;404:16-23. doi: 10.1016/j.cca.2009.03.022.
6. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J; IFCC Committee on Reference intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55:420-31. doi: 10.1080/10408363.2018.1482256.
7. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. Biochem Med (Zagreb) 2016;26:5-11. doi: 10.11613/BM.2016.001.
8. Sikaris KA. Physiology and its importance for reference intervals. Clin Biochem Rev 2014;35:3-14.
9. Whyte MB, Kelly P. The normal range: it is not normal and it is not a range. Postgrad Med J 2018;94:613-6. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135983.
10. Badrick T, El-Khoury JM, Theodorsson E. Laboratory reference intervals - history and modern approaches for improved utility. Scand J Clin Lab Invest 2025;85:229-41. doi: 10.1080/00365513.2025.2512995.
11. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline - third edition. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
12. Jones GRD, Haeckel R, Loh TP i sur. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. Clin Chem Lab Med 2019;57:20-9. doi:10.1515/cclm-2018-0073.
13. Coskun A, Sandberg S, Unsal I, Serteser M, Aarsand AK. Personalized reference intervals: from theory to practice. Crit Rev Clin Lab Sci 2022;59:501-16. doi: 10.1080/10408363.2022.2070905.
14. Asgari S, Higgins V, McCudden C, Adeli K. Continuous reference intervals for 38 biochemical markers in healthy children and adolescents: Comparisons to traditionally

partitioned reference intervals. Clin Biochem 2019;73:82-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.08.010.

15. Zierk J, Hirschmann J, Toddenroth D i sur. Next-generation reference intervals for pediatric hematology. Clin Chem Lab Med 2019;57:1595-607. doi: 10.1515/cclm-2018-1236.
16. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007;85:660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497.
17. Ma C, Yu Z, Qiu L. Development of next-generation reference interval models to establish reference intervals based on medical data: current status, algorithms and future consideration. Crit Rev Clin Lab Sci 2024;61:298-316. doi: 10.1080/10408363.2023.2291379.
18. Wilson SM, Bohn MK, Madsen A, Hundhausen T, Adeli K. LMS-based continuous reference percentiles for 14 laboratory parameters in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents. Clin Chem Lab Med 2023;61:1105-15. doi: 10.1515/cclm-2022-1077.
19. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. A pipeline for the fully automated estimation of continuous reference intervals using real-world data. Sci Rep 2023;13:13440. doi: 10.1038/s41598-023-40561-3.
20. Ma S, Yu J, Qin X, Liu J. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data. Crit Rev Clin Lab Sci 2023;60:427-41. doi: 10.1080/10408363.2023.2195496.
21. Barakauskas VE, Pawer S, Chan WS, Jung BP. Unmet Clinical Needs and Remaining Challenges of Pregnancy Reference Intervals. Clin Chem 2025;72:47-60. doi: 10.1093/clinchem/hvaf150.
22. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. BJOG 2008;115:874-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01709.x.
23. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP i sur. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. Clin Chem Lab Med 2010;48:237-48. doi: 10.1515/CCLM.2010.033.
24. Groenendijk W, Bogdanet D, Dervan L i sur. Reference intervals for clinical biochemistry and haematology tests during normal pregnancy. Ann Clin Biochem 2022;59:433-46. doi: 10.1177/00045632221128686.
25. So H, Kwon K, Jung S, Kim K. Physiological Changes and Trimester-Specific Reference Intervals for Complete Blood Count Parameters in Korean Pregnant Women. Medicina (Kaunas) 2025;61:1665. doi: 10.3390/medicina61091665.

26. Dai Y, Liu J, Yuan E i sur. Gestational age-specific reference intervals for 15 biochemical measurands during normal pregnancy in China. Ann Clin Biochem 2018;55:446-52. doi: 10.1177/0004563217738801.
27. Markus C, Flores C, Saxon B, Osborn K. Pregnancy-specific continuous reference intervals for haematology parameters from an Australian dataset: A step toward dynamic continuous reference intervals. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2021;61:223-31. doi: 10.1111/ajo.13260.
28. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. Eur J Haematol 2007;79:39-46. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00873.x.
29. Barakauskas VE, Bohn MK, Branch E i sur. Mining the Gap: Deriving Pregnancy Reference Intervals for Hematology Parameters Using Clinical Datasets. Clin Chem 2023;69:1374-84. doi: 10.1093/clinchem/hvad167.
30. Wu L, Wu Q, Li Q i sur. Consecutive reference intervals for biochemical indices related to serum lipid levels and renal function during normal pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth 2022;22:642. doi: 10.1186/s12884-022-04960-0.
31. Lillemoen PKS, Holstad K, Bjørke-Monsen AL. Reference intervals for 23 common biochemical parameters during pregnancy and the first six postpartum months. Scand J Clin Lab Invest 2024;84:429-440. doi: 10.1080/00365513.2024.2406006.
32. Guan L, Ma C, Lin L, Qiu L. Establishment of discrete reference interval and next-generation reference interval for copper and zinc during pregnancy using real-world data. Heliyon 2024;10:e33856. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33856.
33. Bar A, Moran R, Mendelsohn-Cohen N i sur. Pregnancy and postpartum dynamics revealed by millions of lab tests. Sci Adv 2025;11:eadr7922. doi: 10.1126/sciadv.adr7922.
34. Bohn MK, Sealey V, Schneider R, Adeli K. Closing the Evidence Gaps in Trimester-Specific Pregnancy Reference Intervals for Biochemical Markers of Health and Disease. Clin Chem 2025;72:192-205. doi: 10.1093/clinchem/hvaf124.
35. Friis Petersen J, Friis-Hansen LJ, Jensen AK, Nyboe Andersen A, Løkkegaard ECL. Early pregnancy reference intervals; 29 serum analytes from 4 to 12 weeks' gestation in naturally conceived and uncomplicated pregnancies resulting in live births. Clin Chem Lab Med 2019;57:1956-67. doi: 10.1515/cclm-2019-0495.
36. Woodworth A, McCudden CR. Laboratory testing in pregnancy, U: Clarke W, Marzinke MA, ur. Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition). Academic Press, 2020; str.747-62. doi: 10.1016/B978-0-12-815499-1.00042-9.

37. Torgersen KL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. Crit Care Nurs Q 2006;29:2-19. doi: 10.1097/00002727-200601000-00002.
38. Padoan A. Laboratory tests to monitoring physiological pregnancy. J Lab Precis Med 2020;5:7. doi: 10.21037/jlpm.2019.12.02.
39. Bohn MK, Adeli K. Physiological and metabolic adaptations in pregnancy: importance of trimester-specific reference intervals to investigate maternal health and complications. Crit Rev Clin Lab Sci 2022;59:76-92. doi: 10.1080/10408363.2021.1978923.
40. World Health Organization. Prevalence of anaemia in women aged 15-49, by pregnancy status (%). Dostupno na: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4552. Pristupljeno: Veljača 2026.
41. Kirthan JPA, Somannavar MS. Pathophysiology and management of iron deficiency anaemia in pregnancy: a review. Ann Hematol 2024;103:2637-46. doi: 10.1007/s00277-023-05481-2.
42. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. Nat Rev Rheumatol 2020;16:113-22. doi: 10.1038/s41584-019-0351-2.
43. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S i sur. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;123:46-51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.02.022.
44. Dockree S, Brook J, James T, Shine B, Impey L, Vatish M. Pregnancy-specific reference intervals for C-reactive protein improve diagnostic accuracy for infection: A longitudinal study. Clin Chim Acta 2021;517:81-5. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.015.
45. van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. BJOG 2001;108:1164-7.
46. Morton A, Teasdale S. Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation. Clin Endocrinol (Oxf) 2022;96:3-11. doi: 10.1111/cen.14624.
47. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis 2013;20:209-14. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
48. Gao M, Vilayur E, Ferreira D, Nanra R, Hawkins J. Estimating the glomerular filtration rate in pregnancy: The evaluation of the Nanra and CKD-EPI serum creatinine-based equations. Obstet Med 2021;14:31-4. doi: 10.1177/1753495X20904177.
49. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. Obstet Med 2018;11:160-70. doi: 10.1177/1753495X18766170.
50. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2020;44-45:101667. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101667.

51. Wild R, Feingold KR. Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. U: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, i sur., ur. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; Ožujak 2023. PMID: 29714937.
52. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL i sur. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2023;46:e151-e199. doi: 10.2337/dci23-0036.
53. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat Rev Endocrinol 2017;13:610-22. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.
54. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. Open Heart 2020;7:e001293. doi: 10.1136/openhrt-2020-001293.
55. Nawabi F, Krebs F, Vennedey V, Shukri A, Lorenz L, Stock S. Health Literacy in Pregnant Women: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2021;18:3847. doi: 10.3390/ijerph18073847.
56. Murugesu L, Damman OC, Derksen ME i sur. Women's Participation in Decision-Making in Maternity Care: A Qualitative Exploration of Clients' Health Literacy Skills and Needs for Support. Int J Environ Res Public Health 2021;18:1130. doi:10.3390/ijerph18031130.
57. Meldgaard M, Gamborg M, Terkildsen Maindal H. Health literacy levels among women in the prenatal period: A systematic review. Sex Reprod Healthc 2022;34:100796. doi: 10.1016/j.srhc.2022.100796.
58. Kara P. Determinants of well-being in pregnancy: the impact of sociodemographic and obstetric variables and maternal health literacy, cross sectional study. BMC Pregnancy Childbirth 2025;25:524. doi: 10.1186/s12884-025-07654-5.
59. Hou K, Hou T. Investigating pregnant women's health information needs during pregnancy on internet platforms. Front Physiol 2022;13:1038048. doi: 10.3389/fphys.2022.1038048.
60. Babazadeh T, Pourrazavi S, Ardeshiri Z, Nadi A, Chollou KM. Role of health literacy on lifestyle and glycemic control among women with diabetes during pregnancy: a cross-sectional study. Front Public Health 2024;12:1418525. doi: 10.3389/fpubh.2024.1418525.
61. Ahsan, P. The impact of maternal health literacy on pregnancy outcomes: A systematic review. PJBMR 2024;2:39. doi:10.61171/v02.03.81
62. Murugesu L, Damman OC, Timmermans DRM i sur. Health literate-sensitive shared decision-making in maternity care: needs for support among maternity care

professionals in the Netherlands. BMC Pregnancy Childbirth 2023;23:594. doi: 10.1186/s12884-023-05915-9.

63. Pennestrì F, Banfi G. Health literacy: a new challenge for laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2024;63:1051-9. doi: 10.1515/cclm-2024-1158.
64. Lindberg M, Hole A, Johnsen H i sur. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:189-94. doi: 10.1080/003655102317475443.
65. Li K, Hu L, Peng Y i sur. Comparison of four algorithms on establishing continuous reference intervals for pediatric analytes with age-dependent trend. BMC Med Res Methodol 2020;20:136. doi: 10.1186/s12874-020-01021-y.
66. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. Stat Med 1992;11:1305-19. doi: 10.1002/sim.4780111005.
67. Klawitter S, Kacprowski T. A visualization tool for continuous reference intervals based on GAMLSS. J Lab Med 2023;47:165-70. doi: 10.1515/labmed-2023-0033.
68. Rigby RA, Stasinopoulos DM. generalized additive models for location, scale and shape. Appl Statist 2005;54:507-54. doi: 10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x.
69. Stasinopoulos MD, Rigby RA, Bastiani FD. GAMLSS: A distributional regression approach. Stat Modelling 2018;18:248-73. doi:10.1177/1471082X18759144.
70. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box-Cox power exponential distribution. Stat Med 2004;23:3053-76. doi: 10.1002/sim.1861.
71. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Using the Box-Cox t distribution in GAMLSS to model skewness and kurtosis. Stat Modelling 2006;6:209-29. doi:10.1191/1471082X06st122oa.
72. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. Stat Med 2000;19:2943-62. doi: 10.1002/1097-0258(20001115)19:21<2943::aid-sim559>3.0.co;2-5.
73. GAMLSS - Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape. Dostupno na: https://www.gamlss.com/. Pristupljeno: veljača 2026.
74. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Automatic smoothing parameter selection in GAMLSS with an application to centile estimation. Stat Methods Med Res 2014;23:318-32. doi: 10.1177/0962280212473302.
75. Zierk J, Arzideh F, Kapsner LA, Prokosch HU, Metzler M, Rauh M. Reference Interval Estimation from Mixed Distributions using Truncation Points and the Kolmogorov-Smirnov Distance (kosmic). Sci Rep 2020;10:1704. doi: 10.1038/s41598-020-58749-2.

76. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. refineR: a novel algorithm for reference interval estimation from real-world data. Sci Rep 2021;11:16023. doi:10.1038/s41598-021-95301-2.
77. Wosniok W, Haeckel R. A new indirect estimation of reference intervals: truncated minimum chi-square (TMC) approach. Clin Chem Lab Med 2019;57:1933-47. doi: 10.1515/cclm-2018-1341.
78. van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. Stat Med 2001;20:1259-77. doi: 10.1002/sim.746.
79. Dunn PK, Smyth GK. Randomized Quantile Residuals. J Comput Graph Stat 1996;5:236–44. doi: 10.1080/10618600.1996.10474708.
80. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). Psychol Methods 2012;17:228-43. doi: 10.1037/a0027127.
81. Haeckel R, Wosniok W, Streichert T, Members of the Section Guide Limits of the DGKL. Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. J Lab Med 2021;45:35-53. https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0131.
82. Lazaro G. When Positive is Negative: Health Literacy Barriers to Patient Access to Clinical Laboratory Test Results. J Appl Lab Med 2023;8:1133-47. doi: 10.1093/jalm/jfad045.
83. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J i sur.; Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI). Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. Clin Chem Lab Med 2018;56:2015-38. doi: 10.1515/cclm-2018-0602.
84. Sampson M, Ling C, Sun Q i sur. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol 2020;5:1-9. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0526.
85. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C i sur. The EFLM Biological Variation Database. https://biologicalvariation.eu/ Pristupljeno: prosinac 2025.
86. Penev MN, Doukova-Peneva P, Kalinov K. Study on long-term biological variability of erythrocyte sedimentation rate. Scand J Clin Lab Invest 1996;56:285-8. doi: 10.3109/00365519609088618.
87. R Core Team (2025). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
88. Fraser CG. Reference change values. Clin Chem Lab Med 2012;50:807-12.

89. Frigge M, Hoaglin DC, Iglewicz B. Some Implementations of the Boxplot. Am Stat 1989;43:50-4. doi: 10.1080/00031305.1989.10475612.
90. Yaro AS, Maly F, Prazak P. Outlier Detection in Time-Series Receive Signal Strength Observation Using Z-Score Method with Sn Scale Estimator for Indoor Localization. Appl Sci 2023;13:3900. doi: 10.3390/app13063900.
91. Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D. Harmonizacija općih pretraga iz područja opće medicinske-biokemije u Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D ed. Zagreb: Medicinska naklada, 2007. p. 11-30.
92. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K i sur.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00347-6.
93. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:691033. doi: 10.3389/fendo.2021.691033.
94. Niebrzydowska-Tatus M, Pełech A, Rekowska AK i sur. Recent insights and recommendations for preventing excessive gestational weight gain. J Clin Med 2024;13:1461. doi: 10.3390/jcm13051461.
95. Rasmussen KM, Yaktine AL, ur. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. In Weight Gain during Pregnancy: Reexamining the Guidelines. National Academies Press (US): Washington, DC, SAD, 2009.
96. Pillemer F, Price RA, Paone S i sur. Direct Release of Test Results to Patients Increases Patient Engagement and Utilization of Care. PLoS One 2016;11:e0154743. doi: 10.1371/journal.pone.0154743.
97. Šupak-Smolčić V, Franin L, Antončić D i sur. Reference Intervals for Common Biochemistry and Hematology Parameters in Early Pregnancy - A Prospective Study. Diagnostics (Basel) 2025;15:415. doi: 10.3390/diagnostics15040415.
98. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA i sur. Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. Biochem Med (Zagreb) 2018;28:030502. doi: 10.11613/BM.2018.030502.
99. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020;223:516-24. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006.

100. Phelippeau J, Azria E, Ceccaldi PF i sur. PreCARE study group. Reference values for biochemical tests during pregnancy: Analysis of the PRECAREbio Cohort and correlation with precarious status. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2026;55:102825. doi: 10.1016/j.jogoh.2024.102825.
101. Truong J, Naveed K, Beriault D, Lightfoot D, Fralick M, Sholzberg M. The origin of ferritin reference intervals: a systematic review. Lancet Haematol 2024;11:e530-e539. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00103-0.
102. Benson AE, Lo JO, Achebe MO i sur. Iron Consortium at Oregon Health & Science University. Management of iron deficiency in children, adults, and pregnant individuals: evidence-based and expert consensus recommendations. Lancet Haematol 2025;12:e376-e388. doi: 10.1016/S2352-3026(25)00038-9.
103. Dockree S, Shine B, Pavord S, Impey L, Vatish M. White blood cells in pregnancy: reference intervals for before and after delivery. EBioMedicine 2021;74:103715. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103715.
104. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat Rev Immunol 2017;17:469-82. doi: 10.1038/nri.2017.64.
105. Förger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. Nat Rev Rheumatol 2020;16:113-22. doi: 10.1038/s41584-019-0351-2. Erratum in: Nat Rev Rheumatol 2020;16:184. doi: 10.1038/s41584-020-0394-4.
106. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR i sur. Platelet Counts during Pregnancy. N Engl J Med 2018;379:32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
107. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 166: Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstet Gynecol 2016;128:e43-53. doi: 10.1097/AOG.0000000000001641.
108. Dockree S, Shine B, Impey L, Mackillop L, Randeva H, Vatish M. Improving diagnostic accuracy in pregnancy with individualised, gestational age-specific reference intervals. Clin Chim Acta 2022;527:56-60. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.007.
109. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin No. 222. Obstet Gynecol 2020;135:e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
110. Ye D, Li S, Ding Y, Ma Z, He R. Clinical value of mean platelet volume in predicting and diagnosing pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med 2023;10:1251304. doi: 10.3389/fcvm.2023.1251304.
111. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S i sur. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;123:46-51.

112. Joyce CM, Deasy S, Abu H, Lim YY, O'Shea PM, O'Donoghue K. Reference values for C-reactive protein and procalcitonin at term pregnancy and in the early postnatal period. Ann Clin Biochem 2021;58:452-60. doi: 10.1177/00045632211005807.
113. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. Obstet Gynecol 2001;97:669-72. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01222-9.
114. Joseph JC, Baker C, Sprang ML, Bermes EW. Changes in plasma proteins during pregnancy. Ann Clin Lab Sci 1978;8:130-41.
115. Romero R, Erez O, Maymon E i sur. The maternal plasma proteome changes as a function of gestational age in normal pregnancy: a longitudinal study. Am J Obstet Gynecol 2017;217:67.e1-67.e21. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.037.
116. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. Kidney Int Rep 2018;4:408-19. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.015.
117. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2020;22:826-34. doi: 10.1111/jch.13865.
118. Le TM, Nguyen LH, Phan NL i sur. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2019;144:21-6. doi: 10.1002/ijgo.12697.
119. Morton A. Hypomagnesaemia and pregnancy. Obstet Med 2018;11:67-72. doi: 10.1177/1753495X17744478.
120. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005;10:105-18. doi: 10.1007/s10911-005-5394-0.
121. Talli I, Marchioro L, Zaninotto M i sur. Measurement of AST and ALT with Pyridoxal-5'-Phosphate according to IFCC: A decades-long gap seems to be filled. Clin Chim Acta 2025;569:120158. doi: 10.1016/j.cca.2025.120158.
122. Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K i sur. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:1201-6. doi: 10.3109/14767058.2013.773308.
123. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol 2016;111:176-94; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430. Erratum in: Am J Gastroenterol 2016;111:1668. doi: 10.1038/ajg.2016.462.
124. Zorić L, Štritof PG, Čičak H i sur. Verification of bile acid determination method and establishing reference intervals for biochemical and haematological parameters in third-trimester pregnant women. Clin Chem Lab Med 2024;62:2048-61. doi: 10.1515/cclm-2023-1109.

125. Titaux C, Ternynck C, Pauchet M i sur. Total alkaline phosphatase levels by gestational age in a large sample of pregnant women. Placenta 2023;132:32-7. doi: 10.1016/j.placenta.2022.12.005.
126. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, Mamopoulos A, Karagiannis V. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:261-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.037.
127. Sun L, Gao B, Wang M i sur. The establishment of lipid profiles reference ranges during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2025;23:110. doi: 10.1186/s12958-025-01450-8.
128. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Jank A, Thiery J, Kiess W, Stepan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. Arch Gynecol Obstet 2019;300:1531-9. doi: 10.1007/s00404-019-05342-2.
129. Boot C, Luvai A. Alternative equations for the calculation of LDL cholesterol: Is it time to replace Friedewald? Ann Clin Biochem 2022;59:313-5. doi: 10.1177/00045632221119104.
130. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I i sur. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. Clin Chem 2010;56:977-86. doi: 10.1373/clinchem.2009.142810.
131. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A i sur.; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. Atherosclerosis 2014;233:83-90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016.
132. Wu L, Wu Q, Li Q i sur. Consecutive reference intervals for biochemical indices related to serum lipid levels and renal function during normal pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth 2022;22:642. doi: 10.1186/s12884-022-04960-0.
133. Lu Y, Jia Z, Su S i sur. Establishment of trimester-specific reference intervals of serum lipids and the associations with pregnancy complications and adverse perinatal outcomes: a population-based prospective study. Ann Med 2021;53:1632-41. doi: 10.1080/07853890.2021.1974082.
134. Welge JA, Warshak CR, Woollett LA. Maternal plasma cholesterol concentration and preterm birth: a meta-analysis and systematic review of literature. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:2291-99. doi: 10.1080/14767058.2018.1542679.
135. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. Curr Pharm Biotechnol 2014;15:24-31. doi: 10.2174/1389201015666140330192345.

136. Chau M. Alone with the diagnosis: A reflective analysis on imaging report access and emotional burden. Radiography (Lond) 2025;31:103104. doi: 10.1016/j.radi.2025.103104.
137. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 2008;359:61-73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
138. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Physiol Rev 2014;94:1027-76. doi: 10.1152/physrev.00029.2013.
139. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 2000;71:1344S-52S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1344s.
140. Olesen AW, Westergaard JG, Thomsen SG, Olsen J. Correlation between self-reported gestational age and ultrasound measurements. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:1039-43. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00193.x.
141. Cole TJ. Sample size and sample composition for constructing growth reference centiles. Stat Methods Med Res 2021;30:488-507. doi: 10.1177/0962280220958438.

POPIS SLIKA

Slika 1. Procijenjene raspodjele pokazatelja (mokraćna kiselina) prema nezavisnoj varijabi (tjedan trudnoće). Mjerenja pokazatelja prikazana su u gradijentu boja ovisno o gustoći podataka, za svaki tjedan trudnoće prikazana je pretpostavljena raspodjela, plava puna linija predstavlja modelirani medijan vrijednosti pokazatelja kao funkcija nezavisne varijable, a isprekidane plave linije predstavljaju modelirane 2,5. i 97,5. percentile modela.

Slika 2. Grafički prikazi kvantilnih reziduala za ocjenu prilagođenosti matematičko-statističkog modela.

Slika 3. Upitnik o životnim navikama i zdravstvenom stanju ispitanica.

Slika 4. Istovremeni prikaz percentilnih krivulja dobivenih na istom skupu podataka uz različite kombinacije modifikacija parametara raspodjele (μ, σ, ν, τ) GAMLSS modela. Na slici je prikazan primjer feritina uz BCPEo raspodjelu za transformaciju podataka. Osnovni model znači da su svi parametri raspodjele fleksibilno modelirani prema tjednu trudnoće, konst znači da je parametar raspodjele konstantan u odnosu na tjedan trudnoće, a df=2 označava stupanj slobode kojim je ograničena fleksibilnost prilagodbe parametra raspodjele tjednu trudnoće.

Slika 5. Primjer grafičkih prikaza raspodjele Z-vrijednosti laboratorijskog pokazatelja.

Slika 6. Kontinuirana referentna krivulja broja eritrocita prema tjednu trudnoće. Medijan broja eritrocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentila prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 7. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za eritrocite.

Slika 8. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti modela za eritrocite.

Slika 9. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije hemoglobina prema tjednu trudnoće. Medijan koncentracije hemoglobina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 10. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za hemoglobin.

Slika 11. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za hemoglobin.

Slika 12. Kontinuirana referentna krivulja hematokrita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti hematokrita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 13. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za hematokrit.

Slika 14. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za hematokrit.

Slika 15. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg volumena eritrocita (MCV) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCV prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 16. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji volumen eritrocita (MCV).

Slika 17. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji volumen eritrocita (MCV).

Slika 18. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg sadržaja hemoglobina u eritrocitu (MCH) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCH prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 19. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH).

Slika 20. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH).

Slika 21. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg sadržaja hemoglobina u eritrocitima (MCHC) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MCHC prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 22. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC).

Slika 23. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC).

Slika 24. Kontinuirana referentna krivulja distribucije veličine eritrocita (RDW) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti RDW prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 25. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za distribuciju veličine eritrocita (RDW).

Slika 26. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za distribuciju veličine eritrocita (RDW).

Slika 27. Kontinuirana referentna krivulja srednjeg volumena trombocita (MPV) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti MPV prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 28. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za srednji volumen trombocita (MPV).

Slika 29. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za srednji volumen trombocita (MPV).

Slika 30. Kontinuirana referentna krivulja broja trombocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja trombocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 31. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj trombocita.

Slika 32. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj trombocita.

Slika 33. Kontinuirana referentna krivulja broja leukocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja leukocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 34. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj leukocita.

Slika 35. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj leukocita.

Slika 36. Kontinuirana referentna krivulja broja neutrofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja neutrofilnih granulocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 37. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj neutrofilnih granulocita.

Slika 38. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj neutrofilnih granulocita

Slika 39. Kontinuirana referentna krivulja broja limfocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja limfocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 40. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj limfocita.

Slika 41. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj limfocita.

Slika 42. Kontinuirana referentna krivulja broja monocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja monocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 43. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj monocita.

Slika 44. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj monocita.

Slika 45. Kontinuirana referentna krivulja broja eozinofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja eozinofilnih granulocita prikazan je plavom punom linijom; 97,5. percentila prikazana je crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčan je plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 46. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj eozinofilnih granulocita.

Slika 47. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj eozinofilnih granulocita.

Slika 48. Kontinuirana referentna krivulja broja bazofilnih granulocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti broja bazofilnih granulocita prikazan je plavom

punom linijom; 97,5. percentila prikazana je crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčan je plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 49. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za broj bazofilnih granulocita.

Slika 50. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za broj bazofilnih granulocita.

Slika 51. Kontinuirana referentna krivulja sedimentacije eritrocita prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti sedimentacije eritrocita prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 52. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za sedimentaciju eritrocita.

Slika 53. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za sedimentaciju eritrocita.

Slika 54. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ureje prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ureje prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 55. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ureju.

Slika 56. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ureju.

Slika 57. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kreatinina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kreatinina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 58. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kreatinin.

Slika 59. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kreatinin.

Slika 60. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije mokraćne kiseline prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije mokraćne kiseline prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 61. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za mokraćnu kiselinu.

Slika 62. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za mokraćnu kiselinu.

Slika 63. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije albumina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije albumina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 64. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za albumin.

Slika 65. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za albumin

Slika 66. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnih proteina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnih proteina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 67. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupne proteine.

Slika 68. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupne proteine.

Slika 69. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije C-reaktivnog proteina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije C-reaktivnog proteina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 70. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za C-reaktivni protein.

Slika 71. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za C-reaktivni protein.

Slika 72. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije feritina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije feritina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 73. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za feritin.

Slika 74. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za feritin.

Slika 75. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnog kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnog kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 76. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupni kolesterol.

Slika 77. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupni kolesterol.

Slika 78. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije triglicerida prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije triglicerida prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 79. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za trigliceride.

Slika 80. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za trigliceride.

Slika 81. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije HDL kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije HDL kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom.

Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 82. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za HDL kolesterol.

Slika 83. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za HDL kolesterol.

Slika 84. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije LDL kolesterola prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije LDL kolesterola prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Preporučene vrijednosti za žene koje nisu trudne prikazane su sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 85. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za LDL kolesterol.

Slika 86. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za LDL kolesterol.

Slika 87. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti laktat dehidrogenaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti laktat dehidrogenaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 88. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za laktat dehidrogenazu.

Slika 89. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za laktat dehidrogenazu.

Slika 90. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti kreatin kinaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti kreatin kinaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 91. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kreatin kinazu.

Slika 92. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kreatin kinazu.

Slika 93. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti aspartat aminotransferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti aspartat aminotransferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 94. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za aspartat aminotransferazu.

Slika 95. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za aspartat aminotransferazu.

Slika 96. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alanin aminotransferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alanin aminotransferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 97. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alanin aminotransferazu.

Slika 98. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alanin aminotransferazu.

Slika 99. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alkalne fosfataze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alkalne fosfataze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 100. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alkalnu fosfatazu.

Slika 101. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alkalnu fosfatazu.

Slika 102. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti gama-glutamil transferaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti gama-glutamil transferaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 103. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za gama-glutamil transferazu.

Slika 104. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za gama-glutamil transferazu.

Slika 105. Kontinuirana referentna krivulja aktivnosti alfa amilaze prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti aktivnosti alfa amilaze prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 106. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za alfa amilazu.

Slika 107. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za alfa amilazu.

Slika 108. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije ukupnog bilirubina prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije ukupnog bilirubina prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 109. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za ukupni bilirubin.

Slika 110. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za ukupni bilirubin.

Slika 111. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije željeza prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije željeza prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 112. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za željezo.

Slika 113. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za željezo.

Slika 114. Kontinuirana referentna krivulja nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC) prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti UIBC prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 115. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC).

Slika 116. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC).

Slika 117. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije natrija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije natrija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 118. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za natrij.

Slika 119. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za natrij.

Slika 120. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kalija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 121. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kalij.

Slika 122. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kalij.

Slika 123. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije klorida prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije klorida prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 124. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kloride.

Slika 125. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kloride.

Slika 126. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije kalcija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije kalcija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 127. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za kalcij.

Slika 128. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za kalcij.

Slika 129. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije magnezija prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije magnezija prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 130. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za magnezij.

Slika 131. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za magnezij.

Slika 132. Kontinuirana referentna krivulja koncentracije anorganskih fosfata prema tjednu trudnoće. Medijan vrijednosti koncentracije anorganskih fosfata prikazan je plavom punom linijom; 2,5. i 97,5. percentile prikazane su crvenom isprekidanom linijom, a pripadajući 95% intervali pouzdanosti osjenčani su plavom bojom. Referentni raspon za žene koje nisu trudne prikazan je sivom trakom u pozadini krivulje.

Slika 133. Grafički prikazi za ocjenu kvantilnih reziduala GAMLSS modela za anorganske fosfate.

Slika 134. Grafički prikazi za procjenu Z-vrijednosti GAMLSS modela za anorganske fosfate.

Slika 135. Prikaz sučelja mrežne aplikacije za procjenu laboratorijskog nalaza trudnica usporedbom s kontinuiranim referentnim krivuljama.

POPIS TABLICA

Tablica 1. Analitičke metode za pokazatelje kompletne krvne slike korištene u istraživanju i njihova analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama iz baze podataka o biološkoj varijaciji (engl. *Biological variation database*) [85]. Kompletna krvna slika izrađena je na Beckman Coulter DxH800 (Beckman Coulter, Brea, SAD) ili Sysmex XN-3100 (Sysmex, Kobe, Japan).

Tablica 2. Analitička metoda za brzinu sedimentacije eritrocita korištena u istraživanju i njena analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama prema Penev M i suradnicima [86]. Brzina sedimentacije eritrocita učinjena je na uređaju iSED (Alcor Scientific, Smithfield, SAD).

Tablica 3. Analitičke metode za biokemijske pokazatelje korištene u istraživanju i njihova analitička izvedba procijenjena prema specifikacijama iz baze podataka o biološkoj varijaciji (engl. *Biological variation database*) [85]. Biokemijski pokazatelji izrađeni su na uređaju Roche Cobas 6000 c501 (Roche diagnostics, Mannheim, Njemačka) ili Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD), s izuzetkom feritina i HDL kolesterola, koji su izrađeni na Beckman Coulter AU480 ili Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, SAD).

Tablica 4. Ispitane kombinacije modifikacije parametara raspodjele (μ, σ, ν, τ) modela za izradu percentilnih krivulja za različite raspodjele laboratorijskih pokazatelja (BCCGo, BCPEo, BCTo) (pb(TT) - parametar fleksibilan u odnosu na tjedan trudnoće, ~1 – parametar konstantan u odnosu na tjedan trudnoće, df=2 – stupanj slobode ograničava promjenu s tjednom trudnoće).

Tablica 5. Diskretni referentni rasponi za žene koje nisu trudne prema Hrvatskoj komori medicinskih biokemičara koji su usklađeni za sve laboratorije u Hrvatskoj [91]. Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi procijenjeni su prema preporučenim vrijednostima za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti [92].

Tablica 6. Broj uzorkovanja i trudnica u istraživanju

Tablica 7. Broj uzorkovanja po tjednu trudnoće.

Tablica 8. Broj trudnica i uzorkovanja krvi prema podatku indeksa tjelesne mase (BMI) prikupljenom na dan uzorkovanja.

Tablica 9. Utjecaj dodataka prehrani i statusa posta na rezultate laboratorijskih pokazatelja. Razlika između navedenih skupina testirana je Mann-Whitneyjevim testom, a rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. $P<0,05$ smatra se statistički značajnim, a statistički značajne razlike prikazane su podebljano. Klinički značajna razlika procijenjena je usporedbom postotne razlike vrijednosti laboratorijskog pokazatelja s izračunatom vrijednošću klinički značajne promjene (engl. *Reference change value, RCV*). Podebljane vrijednosti predstavljaju klinički značajnu promijenjenu.

Tablica 10. Statistički parametri GAMLSS modela za dobivanje kontinuirane referentne krivulje za pojedini laboratorijski pokazatelj.

Tablica 11. Postotak rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja ispod 2,5., 50. i 97,5. percentile temeljem odabranog GAMLSS modela kontinuirane referentne krivulje.

Tablica 12. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj eritrocita ($\times 10^{12}$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 13. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju hemoglobina (g/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 14. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za hematokrit (L/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 15. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji volumen eritrocita (MCV) (fL) prema tjednu trudnoće.

Tablica 16. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH) (pg) prema tjednu trudnoće.

Tablica 17. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima (MCHC) (g/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 18. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za distribuciju veličine eritrocita (RDW) (%) prema tjednu trudnoće.

Tablica 19. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za srednji volumen trombocita (MPV) (fL) prema tjednu trudnoće.

Tablica 20. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj trombocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 21. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj leukocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 22. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj neutrofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 23. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj limfocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 24. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj monocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 25. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj eozinofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće

Tablica 26. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za broj bazofilnih granulocita ($\times 10^9$/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 27. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za sedimentaciju eritrocita (mm/h) prema tjednu trudnoće.

Tablica 28. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ureje (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 29. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kreatinina (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 30. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju mokraćne kiseline (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 31. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju albumina (g/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 32. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnih proteina (g/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 33. Vrijednosti medijana i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju C-reaktivnog proteina (mg/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 34. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju feritina (µg/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 35. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnog kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 36. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju triglicerida (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 37. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju HDL kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 38. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju LDL kolesterola (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 39. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost laktat dehidrogenaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 40. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost kreatin kinaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 41. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost aspartat amniotransferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 42. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alanin amniotransferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 43. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alkalne fosfataze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 44. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost gama-glutamil transferaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 45. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za aktivnost alfa amilaze (U/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 46. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju ukupnog bilirubina (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 47. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju željeza (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 48. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC) (µmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 49. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju natrija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 50. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kalija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 51. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju klorida (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 52. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju kalcija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 53. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju magnezija (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 54. Vrijednosti medijana, 2,5. i 97,5. percentile uz odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (95%CI) za koncentraciju anorganskih fosfata (mmol/L) prema tjednu trudnoće.

Tablica 55. Postotak ukupnog neslaganja interpretacije rezultata mjerenja laboratorijskih pokazatelja te postotak obzirom na smjer neslaganja korištenjem kontinuiranih referentnih krivulja u odnosu na diskretne referentne raspone (RR) za žene koje nisu trudne prema Hrvatskoj komori medicinskih biokemičara [91]. Ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi procijenjeni su prema preporučenim vrijednostima za procjenu rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti, a koji su preporučeni od strane Hrvatske komore medicinskih biokemičara [92].

POPIS POKRATA

AIC – engl. *Akaike information criterion*
ALP – alkalna fosfataza
ALT – alanin aminotransferaza
AST – aspartat aminotransferaza
BAPTA – bis(aminofenoksi)etan-tetraoctena kiselina
BCCG – engl. *Box–Cox Cole-Green* raspodjela
BCPE – engl. *Box-Cox Power Exponential* raspodjela
BCR – fra. *Bureau Communautaire de Référence*
BCT – Box–Cox t-raspodjela
BIC – engl. *Bayesian Information Criterion*
CDC – engl. *Center for Disease Control*
CHOD-PAP – engl. *Cholesterol Oxidase – Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*
CLSI – engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*
CRM – engl. *Certified Reference Material*
CRP – C-reaktivni protein
EP28-A3c – smjernica za definiranje, uspostavljanje i provjeru referentnih raspona
FOR – engl. *fraction outside the reference interval*
FT3 – slobodni trijodtironin
FT4 – slobodni tiroksin
G7PNP – p-nitrofenil-maltoheptazid
GAIC – engl. *Generalized Akaike information criterion*
GAMLSS – engl. *General Additive Model for Location, Scale and Shape*
GDM – gestacijski dijabetes melitus
GGT – gama-glutamil transferaza
GLDH – glutamat dehidrogenaza
GPO-PAP – engl. *Glycerol-3-Phosphate Oxidase – Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*
hCG – humani korionski gonadotropin
HELLP – engl. *Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*
ID/MS – engl. *Isotope dilution mass spectrometry*
IFCC – engl. *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
KVa – analitički koeficijent varijacije
KVmin – minimalni kriterij koeficijenta varijacije
KVopt – optimalni kriterij koeficijenta varijacije
KVpož – poželjni kriterij koeficijenta varijacije
LDH – laktat dehidrogenaza

LIS – laboratorijski informacijski sustav

LMS – Lambda–medijan–sigma

MCHC – srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima

MCV – srednji volumen eritrocita

NIBSC – engl. *National Institute for Biological Standards and Control*

NIST – engl. *National Institute of Standards and Technology*

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

PAP – engl. *Peroxidase, Aminophenazone, Phenol*

PSAP – piridilazo-sulfonirani aminofenol

PTH – paratireoidni hormon

PTHrP – placentarni analog paratireoidnog hormona

RS algoritam – Rigby–Stasinopoulos algoritam

SRM – engl. *Standard Reference Material*

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TPTZ – 2,4,6-Tripiridil-s-triazin

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

PRIVITAK

Privitak 1. Kod mrežne računalne aplikacije.

Kod se sastoji od 5 datoteka:

- analyte_meta.json
- app.js
- index.html
- style.css
- data_bundle.json

analyte_meta.json:


```
{
  "eritrociti": {
    "title_hr": "Eritrociti",
    "ylab_hr": "Broj eritrocita (×1012/L)",
    "y_min": 2.5,
    "y_max": 5.5,
    "y_step": 0.25,
    "decimals": 2,
    "jedinica": "×1012/L",
    "jedinica_html": "×10<sup>12</sup>/L",
    "ylab_html": "Broj eritrocita (×10<sup>12</sup>/L)"
  },
  "hemoglobin": {
    "title_hr": "Hemoglobin",
    "ylab_hr": "Koncentracija hemoglobina (g/L)",
    "y_min": 75.0,
    "y_max": 165.0,
    "y_step": 10.0,
    "decimals": 0,
    "jedinica": "g/L",
    "jedinica_html": "g/L",
    "ylab_html": "Koncentracija hemoglobina (g/L)"
  },
  "hematokrit": {
    "title_hr": "Hematokrit",
    "ylab_hr": "Hematokrit (L/L)",
    "y_min": 0.25,
    "y_max": 0.5,
    "y_step": 0.025,
    "decimals": 3,
    "jedinica": "L/L",
    "jedinica_html": "L/L",
    "ylab_html": "Hematokrit (L/L)"
  },
  "mcv": {
    "title_hr": "MCV (Srednji volumen eritrocita)",
    "ylab_hr": "MCV (fL)",
    "y_min": 72.0,
    "y_max": 102.0,
```

```
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "fL",
  "jedinica_html": "fL",
  "ylab_html": "MCV (fL)"
},
"mch": {
  "title_hr": "MCH (Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitu)",
  "ylab_hr": "MCH (pg)",
  "y_min": 21.0,
  "y_max": 35.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "pg",
  "jedinica_html": "pg",
  "ylab_html": "MCH (pg)"
},
"mchc": {
  "title_hr": "MCHC (Srednji sadržaj hemoglobina u eritrocitima)",
  "ylab_hr": "MCHC (g/L)",
  "y_min": 290.0,
  "y_max": 360.0,
  "y_step": 10.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "g/L",
  "jedinica_html": "g/L",
  "ylab_html": "MCHC (g/L)"
},
"rdw": {
  "title_hr": "RDW (Distribucija veličine eritrocita)",
  "ylab_hr": "RDW (%)",
  "y_min": 8.0,
  "y_max": 19.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "%",
  "jedinica_html": "%",
  "ylab_html": "RDW (%)"
},
"mpv": {
  "title_hr": "MPV (Srednji volumen trombocita)",
  "ylab_hr": "MPV (fL)",
  "y_min": 5.0,
  "y_max": 14.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "fL",
  "jedinica_html": "fL",
  "ylab_html": "MPV (fL)"
},
"trombociti": {
  "title_hr": "Trombociti",
  "ylab_hr": "Broj trombocita  (×109/L)",
  "y_min": 20.0,
  "y_max": 450.0,
  "y_step": 50.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj trombocita  (×10<sup>9</sup>/L)"
```

```
},
"leukociti": {
  "title_hr": "Leukociti",
  "ylab_hr": "Broj leukocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 19.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj leukocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"neutrofili": {
  "title_hr": "Neutrofilni granulociti",
  "ylab_hr": "Broj neutrofilnih granulocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 14.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj neutrofilnih granulocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"limfociti": {
  "title_hr": "Limfociti",
  "ylab_hr": "Broj limfocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 3.8,
  "y_step": 0.3,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj limfocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"monociti": {
  "title_hr": "Monociti",
  "ylab_hr": "Broj monocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 1.5,
  "y_step": 0.2,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj monocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"eozinofili": {
  "title_hr": "Eozinofilni granulociti",
  "ylab_hr": "Broj eozinofilnih granulocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 0.6,
  "y_step": 0.1,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj eozinofilnih granulocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"bazofili": {
  "title_hr": "Bazofilni granulociti",
  "ylab_hr": "Broj bazofilnih granulocita (×109/L)",
  "y_min": 0.0,
```

```
  "y_max": 0.16,
  "y_step": 0.02,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "×109/L",
  "jedinica_html": "×10<sup>9</sup>/L",
  "ylab_html": "Broj bazofilnih granulocita (×10<sup>9</sup>/L)"
},
"se": {
  "title_hr": "Sedimentacija eritrocita",
  "ylab_hr": "Sedimentacija eritrocita (mm/h)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 90.0,
  "y_step": 10.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "mm/h",
  "jedinica_html": "mm/h",
  "ylab_html": "Sedimentacija eritrocita (mm/h)"
},
"ureja": {
  "title_hr": "Ureja",
  "ylab_hr": "Koncentracija ureje (mmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 8.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija ureje (mmol/L)"
},
"kreatinin": {
  "title_hr": "Kreatinin",
  "ylab_hr": "Koncentracija kreatinina (µmol/L)",
  "y_min": 20.0,
  "y_max": 100.0,
  "y_step": 10.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µmol/L",
  "jedinica_html": "µmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija kreatinina (µmol/L)"
},
"urati": {
  "title_hr": "Mokraćna kiselina",
  "ylab_hr": "Koncentracija mokraćne kiseline (µmol/L)",
  "y_min": 50.0,
  "y_max": 450.0,
  "y_step": 50.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µmol/L",
  "jedinica_html": "µmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija mokraćne kiseline (µmol/L)"
},
"albumin": {
  "title_hr": "Albumin",
  "ylab_hr": "Koncentracija albumina (g/L)",
  "y_min": 27.0,
  "y_max": 53.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "g/L",
  "jedinica_html": "g/L",
```

```
  "ylab_html": "Koncentracija albumina (g/L)"
},
"ukupni-proteini": {
  "title_hr": "Ukupni proteini",
  "ylab_hr": "Koncentracija ukupnih proteina (g/L)",
  "y_min": 50.0,
  "y_max": 85.0,
  "y_step": 5.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "g/L",
  "jedinica_html": "g/L",
  "ylab_html": "Koncentracija ukupnih proteina (g/L)"
},
"crp": {
  "title_hr": "C-reaktivni protein (CRP)",
  "ylab_hr": "Koncentracija CRP-a (mg/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 20.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mg/L",
  "jedinica_html": "mg/L",
  "ylab_html": "Koncentracija CRP-a (mg/L)"
},
"feritin": {
  "title_hr": "Feritin",
  "ylab_hr": "Koncentracija feritina (µg/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 140.0,
  "y_step": 20.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µg/L",
  "jedinica_html": "µg/L",
  "ylab_html": "Koncentracija feritina (µg/L)"
},
"kolesterol": {
  "title_hr": "Ukupni kolesterol",
  "ylab_hr": "Koncentracija ukupnog kolesterola (mmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 14.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija ukupnog kolesterola (mmol/L)"
},
"trigliceridi": {
  "title_hr": "Trigliceridi",
  "ylab_hr": "Koncentracija triglicerida (mmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 7.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija triglicerida (mmol/L)"
},
"hdl-kolesterol": {
  "title_hr": "HDL kolesterol",
  "ylab_hr": "Koncentracija HDL kolesterola (mmol/L)",
```

```
  "y_min": 0.4,
  "y_max": 4.0,
  "y_step": 0.4,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija HDL kolesterola (mmol/L)"
},
"ldl-kolesterol": {
  "title_hr": "LDL kolesterol",
  "ylab_hr": "Koncentracija LDL kolesterola (mmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 10.0,
  "y_step": 1.0,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija LDL kolesterola (mmol/L)"
},
"ld": {
  "title_hr": "Laktat dehidrogenaza (LDH)",
  "ylab_hr": "Alktivnost LDH (U/L)",
  "y_min": 20.0,
  "y_max": 280.0,
  "y_step": 30.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Alktivnost LDH (U/L)"
},
"ck": {
  "title_hr": "Kreatin kinaza (CK)",
  "ylab_hr": "Aktivnost CK (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 260.0,
  "y_step": 25.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost CK (U/L)"
},
"ast": {
  "title_hr": "Aspartat aminotransferaza (AST)",
  "ylab_hr": "Aktivnost AST (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 45.0,
  "y_step": 5.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost AST (U/L)"
},
"alt": {
  "title_hr": "Alanin aminotransferaza (ALT)",
  "ylab_hr": "Aktivnost ALT (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 50.0,
  "y_step": 5.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
```

```
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost ALT (U/L)"
},
"alp": {
  "title_hr": "Alkalna fosfataza (ALP)",
  "ylab_hr": "Aktivnost ALP (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 270.0,
  "y_step": 30.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost ALP (U/L)"
},
"ggt": {
  "title_hr": "Gama-glutamil transferaza (GGT)",
  "ylab_hr": "Aktivnost GGT (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 40.0,
  "y_step": 5.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost GGT (U/L)"
},
"alfa-amilaza": {
  "title_hr": "Alfa amilaza",
  "ylab_hr": "Aktivnost alfa amilaze (U/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 160.0,
  "y_step": 20.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "U/L",
  "jedinica_html": "U/L",
  "ylab_html": "Aktivnost alfa amilaze (U/L)"
},
"bilirubin-ukupni": {
  "title_hr": "Ukupni bilirubin",
  "ylab_hr": "Koncentracija ukupnog bilirubina (µmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 22.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µmol/L",
  "jedinica_html": "µmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija ukupnog bilirubina (µmol/L)"
},
"zeljezo": {
  "title_hr": "Željezo",
  "ylab_hr": "Koncentracija željeza (µmol/L)",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 50.0,
  "y_step": 5.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µmol/L",
  "jedinica_html": "µmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija željeza (µmol/L)"
},
"uibc": {
  "title_hr": "UIBC (Nezasićeni kapacitet vezanja željeza)",
```

```
  "ylab_hr": "UIBC (µmol/L) ",
  "y_min": 0.0,
  "y_max": 120.0,
  "y_step": 10.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "µmol/L",
  "jedinica_html": "µmol/L",
  "ylab_html": "UIBC (µmol/L) "
},
"natrij": {
  "title_hr": "Natrij",
  "ylab_hr": "Koncentracija natrija (mmol/L)",
  "y_min": 128.0,
  "y_max": 148.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija natrija (mmol/L)"
},
"kalij": {
  "title_hr": "Kalij",
  "ylab_hr": "Koncentracija kalija (mmol/L)",
  "y_min": 3.0,
  "y_max": 5.5,
  "y_step": 0.3,
  "decimals": 1,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija kalija (mmol/L)"
},
"kloridi": {
  "title_hr": "Kloridi",
  "ylab_hr": "Koncentracija klorida (mmol/L)",
  "y_min": 92.0,
  "y_max": 114.0,
  "y_step": 2.0,
  "decimals": 0,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija klorida (mmol/L)"
},
"kalcij": {
  "title_hr": "Kalcij",
  "ylab_hr": "Koncentracija kalcija (mmol/L)",
  "y_min": 1.8,
  "y_max": 2.7,
  "y_step": 0.1,
  "decimals": 2,
  "jedinica": "mmol/L",
  "jedinica_html": "mmol/L",
  "ylab_html": "Koncentracija kalcija (mmol/L)"
},
"magnezij": {
  "title_hr": "Magnezij",
  "ylab_hr": "Koncentracija magnezija (mmol/L)",
  "y_min": 0.5,
  "y_max": 1.1,
  "y_step": 0.05,
  "decimals": 2,
```

```
    "jedinica": "mmol/L",
    "jedinica_html": "mmol/L",
    "ylab_html": "Koncentracija magnezija (mmol/L)"
  },
  "fosfati": {
    "title_hr": "Anorganski fosfati",
    "ylab_hr": "Koncentracija anorganskih fosfata (mmol/L)",
    "y_min": 0.5,
    "y_max": 1.7,
    "y_step": 0.15,
    "decimals": 2,
    "jedinica": "mmol/L",
    "jedinica_html": "mmol/L",
    "ylab_html": "Koncentracija anorganskih fosfata (mmol/L)"
  }
}
```

app.js:

```
const WEEK_MIN = 11;
const WEEK_MAX = 38;
let ANALYTE_META = {};
const UPPER_ONLY_IDS = new Set(["bazofili", "eozinofili", "crp"]);

let DATASETS = [];
let CACHE = new Map();
let currentRender = null;

const BASE_URL = new URL('.', window.location.href);
function u(path){ return new URL(path, BASE_URL).toString(); }

function $(id) { return document.getElementById(id); }

function showError(msg) {
  const box = $("errorBox");
  box.textContent = msg;
  box.classList.add("visible");
}

function clearError() {
  const box = $("errorBox");
  box.textContent = "";
  box.classList.remove("visible");
}

function setStatus(msg){
  const el = document.getElementById('statusLine');
  if(!el) return;
  el.textContent = msg || "";
  el.style.display = msg ? "block" : "none";
}

function escapeHtml(s) {
  return String(s).replace(/[&<>"']/g, c => ({"&":"&amp;","<":"&lt;",">":"&gt;","\"":"&quot;","'":"&#39;"}[c]));
}

function htmlSupToUnicode(text) {
  if (text == null) return "";
  const supMap = {
```

```
    "0":"⁰","1":"¹","2":"²","3":"³","4":"⁴","5":"⁵","6":"⁶","7":"⁷","8":"⁸","9":"⁹",
    "+":"⁺","-":"⁻"
  };
  let s = String(text);
  s = s.replace(/<sup>(.*?)<\/sup>/gi, (_, inner) => {
    return String(inner).split("").map(ch => supMap[ch] ?? ch).join("");
  });
  s = s.replace(/<[^>]+>/g, "");
  s = s.replace(/&times;/g, "×").replace(/&micro;/g, "µ").replace(/&deg;/g, "°").replace(/ /g, " ");
  return s;
}

function exponentTextToHtml(rawText) {
  if (rawText == null) return "";
  let s = String(rawText);
  s = s.replace(/(^|\b)x(?=10)/gi, "$1×");
  s = s.replace(/×\s*10\^?(\d{1,2})\s*\/L/gi, "×10<sup>$1</sup>/L");
  return s;
}

function unitToHtml(rawUnit) {
  if (rawUnit == null) return "";
  let s = escapeHtml(String(rawUnit).trim());
  s = s.replace(/^x(?=10)/i, "×").replace(/\bx(?=10)/gi, "×");
  s = s.replace(/×\s*10\^?(\d{1,2})\s*\/L/gi, "×10<sup>$1</sup>/L");
  s = s.replace(/×\s*(\d{1,2})\s*\/L/gi, "×10<sup>$1</sup>/L");
  s = s.replace(/&micro;/g, "µ").replace(/&times;/g, "×");
  return s;
}

function metaFor(id){
  return ANALYTE_META[id] || null;
}

function datasetById(id) {
  return DATASETS.find(d => d.id === id);
}

function displayNameForDataset(ds){
  const m = metaFor(ds.id);
  return (m && m.title_hr) ? m.title_hr : ds.label;
}

function unitForDataset(ds){
  const m = metaFor(ds.id);
  return (m && m.jedinica) ? m.jedinica : "";
}

function decimalsForId(id){
  const m = metaFor(id);
  return (m && Number.isFinite(m.decimals)) ? m.decimals : 1;
}

function formatNumberHR(x, decimals=1) {
  if (x === null || x === undefined || !Number.isFinite(x)) return "—";
  return Number(x).toFixed(decimals).replace('.', ',');
}

function parseLocaleNumber(raw){
  let s0 = String(raw ?? "").trim();
```

```
  if (!s0) return null;

  s0 = s0.replace(/[<>==]/g, "").trim();
  let s = s0.replace(/[\s\u00A0]+/g, "");

  if (s.startsWith(",")) s = "0" + s;

  const hasDot = s.includes(".");
  const hasComma = s.includes(",");
  if (hasDot && hasComma) {
    s = s.replace(/\./g, "").replace(/,/g, ".");
  } else if (hasComma) {
    s = s.replace(/,/g, ".");
  }

  if (!/^[+-]?\d+(\.\d+)?$/.test(s)) return null;

  const num = Number(s);
  return Number.isFinite(num) ? num : null;
}

async function loadDatasetsManifest(){
  if (window.RAS_BUNDLE && Array.isArray(window.RAS_BUNDLE.datasets)) {
    return window.RAS_BUNDLE.datasets.map(d => ({ id: d.id, label: d.label, file: null, unit: d.unit || "" }));
  }
  const res = await fetch(u("datasets.json"), { cache: "no-store" });
  if(!res.ok) throw new Error("datasets.json nije dostupan");
  const json = await res.json();
  if(!json.datasets || !Array.isArray(json.datasets)) throw new Error("Neispravan format datasets.json");
  return json.datasets;
}

async function loadAnalyteMeta(){
  if (window.RAS_ANALYTE_META && typeof window.RAS_ANALYTE_META === "object") {
    return window.RAS_ANALYTE_META;
  }
  try{
    const res = await fetch(u("analyte_meta.json"), { cache: "no-store" });
    if(res.ok){
      const json = await res.json();
      if(json && typeof json === "object") return json;
    }
  }catch(e){}
  return {};
}

function parseCSV(text) {
  const lines = text.trim().split(/\r?\n/).filter(Boolean);
  if (lines.length < 2) throw new Error("CSV nema dovoljno redaka");
  const headers = lines[0].split(",").map(h => h.trim());
  const rows = [];
  for (let i = 1; i < lines.length; i++) {
    const parts = lines[i].split(",").map(x => x.trim());
    if (parts.length !== headers.length) continue;
    const obj = {};
    for (let j = 0; j < headers.length; j++) {
      const key = headers[j];
      const val = parts[j] === "" ? null : Number(parts[j]);
      obj[key] = Number.isFinite(val) ? val : null;
    }
```

```
    rows.push(obj);
  }
  return { headers, rows };
}

function normalizeRows(parsed) {
  const h = parsed.headers;
  if (!h.includes("TT")) throw new Error("CSV mora imati stupac 'TT'");
  if (!h.includes("p50")) throw new Error("CSV mora imati stupac 'p50'");
  if (!h.includes("p97_5")) throw new Error("CSV mora imati stupac 'p97_5'");

  const hasLow = h.includes("p2_5");
  const rows = parsed.rows
    .filter(r => Number.isFinite(r.TT) && Number.isFinite(r.p50) && Number.isFinite(r.p97_5))
    .map(r => ({
      w: r.TT,
      p2_5: hasLow && Number.isFinite(r.p2_5) ? r.p2_5 : null,
      p50: r.p50,
      p97_5: r.p97_5,
    }))
    .sort((a,b) => a.w - b.w);

  if (rows.length < 2) throw new Error("CSV nema dovoljno valjanih redaka");

  return {
    hasLow,
    rows,
    minW: rows[0].w,
    maxW: rows[rows.length - 1].w,
  };
}

async function getDatasetById(id){
  if (window.RAS_BUNDLE && window.RAS_BUNDLE.data && window.RAS_BUNDLE.data[id]) {
    const d = window.RAS_BUNDLE.data[id];
    return {
      hasLow: !!d.hasLow,
      rows: d.rows.slice().sort((a,b)=>a.w-b.w),
      minW: d.rows[0].w,
      maxW: d.rows[d.rows.length-1].w
    };
  }

  const ds = datasetById(id);
  if (!ds || !ds.file) throw new Error("Ne mogu pronaći datoteku za odabranu pretragu.");
  const file = ds.file;
  if (CACHE.has(file)) return CACHE.get(file);
  const res = await fetch(u(file), { cache: "no-store" });
  if (!res.ok) throw new Error(`Ne mogu učitati: ${file}`);
  const text = await res.text();
  const parsed = parseCSV(text);
  const norm = normalizeRows(parsed);
  CACHE.set(file, norm);
  return norm;
}

function selectedIds(){
  return new Set(Array.from(document.querySelectorAll('#tests .test-select')).map(s => s.value));
}
```

```
function makeSelectOptions(selectedId=null) {
  const used = selectedIds();
  const options = DATASETS.map(ds => {
    const sel = selectedId && ds.id === selectedId ? "selected" : "";
    const dis = (ds.id !== selectedId && used.has(ds.id)) ? "disabled" : "";
    return `<option value="${ds.id}" ${sel} ${dis}>${escapeHtml(displayNameForDataset(ds))}</option>`;
  });
  return options.join("");
}

function refreshAllSelects(){
  const rows = Array.from(document.querySelectorAll('#tests .test-row'));
  for (const row of rows){
    const sel = row.querySelector('.test-select');
    const cur = sel.value;
    sel.innerHTML = makeSelectOptions(cur);
  }
}

function addTestRow(presetId=null) {
  const tests = $("tests");
  const div = document.createElement("div");
  div.className = "test-row";

  const existingIds = new Set(Array.from(document.querySelectorAll('#tests .test-select')).map(s =>
s.value));
  let firstId = presetId;
  if (!firstId) {
    const candidate = DATASETS.find(d => !existingIds.has(d.id));
    if (candidate) firstId = candidate.id;
    else {
      showError('Sve dostupne pretrage su već dodane.');
      return;
    }
  }
  if (!firstId) return;

  const ds0 = datasetById(firstId);
  const unit0 = ds0 ? unitForDataset(ds0) : "";

  div.innerHTML = `
    <div class="topline">
      <div class="left">
        <select class="test-select">
          ${makeSelectOptions(firstId)}
        </select>
      </div>
      <button class="remove-btn danger" type="button">Ukloni</button>
    </div>

    <div class="row">
      <input class="test-value" type="text" inputmode="decimal" placeholder="Vrijednost" />
      <span class="unit-chip test-unit-chip" aria-label="Jedinica">${unitToHtml(unit0)}</span>
    </div>
  `;

  const removeBtn = div.querySelector(".remove-btn");
  removeBtn.addEventListener("click", () => {
    div.remove();
    if (typeof refreshAllSelects==='function') refreshAllSelects();
```

```
  });

  const select = div.querySelector(".test-select");
  select.dataset.prev = firstId;
  const unitChip = div.querySelector(".test-unit-chip");
  select.dataset.prev = select.value;

  select.addEventListener("change", (e) => {
    clearError();
    if (typeof refreshAllSelects==='function') refreshAllSelects();

    const newId = e.target.value;
    const allSelects = Array.from(document.querySelectorAll("#tests .test-select"));
    const used = allSelects.filter(s => s !== select).map(s => s.value);

    if (used.includes(newId)) {
      showError("Ista pretraga je već dodana. Odaberite drugu pretragu.");
      e.target.value = select.dataset.prev;
      return;
    }

    select.dataset.prev = newId;
    const ds = datasetById(newId);
    unitChip.innerHTML = ds ? unitToHtml(unitForDataset(ds)) : "";
  });

  tests.appendChild(div);
  if (typeof refreshAllSelects==='function') refreshAllSelects();
}

function readInputs() {
  const weekRaw = $("week").value;
  const week = Number(weekRaw);
  if (!Number.isFinite(week) || !Number.isInteger(week)) {
    throw new Error(`Molimo unesite cijeli broj za tjedan trudnoće (${WEEK_MIN}–${WEEK_MAX}).`);
  }
  if (week < WEEK_MIN || week > WEEK_MAX) {
    throw new Error(`Tjedan trudnoće mora biti u rasponu ${WEEK_MIN}–${WEEK_MAX}.`);
  }

  const testRows = Array.from(document.querySelectorAll("#tests .test-row"));
  if (testRows.length === 0) throw new Error("Dodajte barem jednu pretragu.");

  const seen = new Set();
  const tests = [];

  for (const row of testRows) {
    const id = row.querySelector(".test-select").value;
    const rawVal = row.querySelector(".test-value").value;
    const value = parseLocaleNumber(rawVal);

    const ds = datasetById(id);
    if (!ds) continue;

    if (seen.has(id)) {
      throw new Error("Ista pretraga je dodana više puta. Uklonite duplikat.");
    }
    seen.add(id);

    if (rawVal === null || String(rawVal).trim() === "") {
```

```
      throw new Error(`Molimo unesite vrijednost za: ${displayNameForDataset(ds)}`);
    }
    if (!Number.isFinite(value)) {
      throw new Error(`Molimo unesite brojčanu vrijednost za: ${displayNameForDataset(ds)} (npr. 1,23)`);
    }

    tests.push({
      id,
      label: ds.label,
      title: displayNameForDataset(ds),
      value,
      unit: unitForDataset(ds),
      decimals: decimalsForId(id),
      meta: metaFor(id)
    });
  }

  if (tests.length === 0) throw new Error("Ne mogu pročitati odabrane pretrage.");
  return { week, tests };
}

function exactWeekRow(rows, week) {
  const r = rows.find(x => Number.isFinite(x.w) && x.w === week);
  return r || null;
}

function statusFor(id, value, ref, hasLow){
  const ignoreLow = UPPER_ONLY_IDS.has(id);
  if (hasLow && ref.p2_5 !== null && !ignoreLow) {
    if (value > ref.p97_5) return { text: "Povišeno", cls: "high" };
    if (value < ref.p2_5) return { text: "Sniženo", cls: "low" };
    return { text: "U intervalu", cls: "ok" };
  }
  if (value > ref.p97_5) return { text: "Povišeno", cls: "high" };
  return { text: "U intervalu", cls: "ok" };
}

function statusWithPlotBounds(status, value, yMin, yMax){
  if (Number.isFinite(yMax) && value > yMax) {
    return { text: "Povišeno - izvan područja prikaza", cls: "high", outOfPlot: true };
  }
  if (Number.isFinite(yMin) && value < yMin) {
    return { text: "Sniženo - izvan područja prikaza", cls: "low", outOfPlot: true };
  }
  return { ...status, outOfPlot: false };
}

function renderResults(resultsPayload) {
  const resultsEl = $("results");
  resultsEl.innerHTML = "";
  resultsEl.classList.add("visible");

  for (const item of resultsPayload.items) {
    const card = document.createElement("div");
    card.className = "result-card";
    card.innerHTML = `
      <div class="result-top">
        <div>
          <p class="result-title">${escapeHtml(item.title)}</p>
```

```
        <span class="badge ${item.status.cls}">${escapeHtml(item.status.text)}</span>
       </div>
       <div class="value">
        <div class="num">${formatNumberHR(item.value, item.decimals)}</div>
        <div class="unit">${unitToHtml(item.unit || "")}</div>
       </div>
      </div>
      <div class="chart-wrap">
       <canvas id="${item.canvasId}"></canvas>
      </div>
    `;
    resultsEl.appendChild(card);
  }

  setTimeout(() => {
    for (const item of resultsPayload.items) {
      drawChart(item.canvasId, item.series, resultsPayload.week, item.value, item.hasLow, item.meta,
item.status);
    }
    currentRender = resultsPayload;
  }, 30);
}

function drawChart(canvasId, series, userWeek, userValue, hasLow, meta, status) {
  const canvas = document.getElementById(canvasId);
  if (!canvas) return;
  const ctx = canvas.getContext("2d");

  const rect = canvas.getBoundingClientRect();
  const dpr = window.devicePixelRatio || 1;
  canvas.width = rect.width * dpr;
  canvas.height = rect.height * dpr;
  ctx.setTransform(dpr, 0, 0, dpr, 0, 0);

  const width = rect.width;
  const height = rect.height;
  const padding = { top: 18, right: 18, bottom: 44, left: 60 };
  const chartW = width - padding.left - padding.right;
  const chartH = height - padding.top - padding.bottom;

  ctx.clearRect(0, 0, width, height);

  const minW = WEEK_MIN;
  const maxW = WEEK_MAX;

  let yMin = (meta && Number.isFinite(meta.y_min)) ? meta.y_min : null;
  let yMax = (meta && Number.isFinite(meta.y_max)) ? meta.y_max : null;
  if (!Number.isFinite(yMin) || !Number.isFinite(yMax)) {
    const minData = hasLow ? Math.min(...series.map(r => (r.p2_5 ?? r.p50))) : Math.min(...series.map(r
=> r.p50));
    const maxData = Math.max(...series.map(r => r.p97_5));
    yMin = Number.isFinite(minData) ? minData : 0;
    yMax = Number.isFinite(maxData) ? maxData : (yMin + 1);
  }
  if (yMax <= yMin) yMax = yMin + 1;

  const xScale = (w) => padding.left + ((w - minW) / (maxW - minW)) * chartW;
  const yScale = (v) => padding.top + chartH - (((v - yMin) / (yMax - yMin)) * chartH);

  ctx.strokeStyle = "#f0f2f5";
```

```
  ctx.lineWidth = 1;
  ctx.font = "10px system-ui, -apple-system, Segoe UI, Roboto, Arial, sans-serif";
  ctx.fillStyle = "#7b8491";

  ctx.textAlign = "center";
  for (let w = minW; w <= maxW; w += 2) {
    const x = xScale(w);
    ctx.beginPath();
    ctx.moveTo(x, padding.top);
    ctx.lineTo(x, height - padding.bottom);
    ctx.stroke();
    ctx.fillText(String(w), x, height - padding.bottom + 14);
  }

  ctx.fillText("Tjedan trudnoće", width / 2, height - 10);

  ctx.textAlign = "right";
  const decimals = meta && Number.isFinite(meta.decimals) ? meta.decimals : 1;
  const yStep = meta && Number.isFinite(meta.y_step) && meta.y_step > 0 ? meta.y_step : null;

  if (yStep) {
    const start = yMin;
    const end = yMax;
    for (let v = start; v <= end + 1e-12; v += yStep) {
      const y = yScale(v);
      ctx.beginPath();
      ctx.moveTo(padding.left, y);
      ctx.lineTo(width - padding.right, y);
      ctx.stroke();
      ctx.fillText(formatNumberHR(v, decimals), padding.left - 8, y + 3);
    }
  } else {
    const steps = 5;
    for (let i = 0; i <= steps; i++) {
      const v = yMin + ((yMax - yMin) / steps) * i;
      const y = yScale(v);
      ctx.beginPath();
      ctx.moveTo(padding.left, y);
      ctx.lineTo(width - padding.right, y);
      ctx.stroke();
      ctx.fillText(formatNumberHR(v, decimals), padding.left - 8, y + 3);
    }
  }

  let ylabRaw = (meta && (meta.ylab_html || meta.ylab_hr)) ? (meta.ylab_html || meta.ylab_hr) :
"Vrijednost";
  if (ylabRaw && !String(ylabRaw).includes("<sup>")) ylabRaw = exponentTextToHtml(ylabRaw);
  const ylab = htmlSupToUnicode(ylabRaw);
  ctx.save();
  ctx.translate(16, height / 2);
  ctx.rotate(-Math.PI / 2);
  ctx.textAlign = "center";
  ctx.fillText(ylab, 0, 0);
  ctx.restore();

  ctx.beginPath();
  ctx.fillStyle = "rgba(22,163,74,.12)";

  if (hasLow) {
    series.forEach((d, i) => {
```

```
    const x = xScale(d.w);
    const y = yScale(d.p97_5);
    if (i === 0) ctx.moveTo(x, y); else ctx.lineTo(x, y);
  });
  for (let i = series.length - 1; i >= 0; i--) {
    const d = series[i];
    const x = xScale(d.w);
    const y = yScale(d.p2_5 ?? yMin);
    ctx.lineTo(x, y);
  }
  ctx.closePath();
  ctx.fill();
} else {
  series.forEach((d, i) => {
    const x = xScale(d.w);
    const y = yScale(d.p97_5);
    if (i === 0) ctx.moveTo(x, y); else ctx.lineTo(x, y);
  });
  for (let i = series.length - 1; i >= 0; i--) {
    const d = series[i];
    const x = xScale(d.w);
    const y = yScale(d.p50);
    ctx.lineTo(x, y);
  }
  ctx.closePath();
  ctx.fill();
}

ctx.beginPath();
ctx.strokeStyle = "rgba(22,163,74,.95)";
ctx.lineWidth = 2;
ctx.setLineDash([5, 5]);
series.forEach((d, i) => {
  const x = xScale(d.w);
  const y = yScale(d.p50);
  if (i === 0) ctx.moveTo(x, y); else ctx.lineTo(x, y);
});
ctx.stroke();
ctx.setLineDash([]);

ctx.beginPath();
ctx.strokeStyle = "rgba(22,163,74,.55)";
ctx.lineWidth = 1;
series.forEach((d, i) => {
  const x = xScale(d.w);
  const y = yScale(d.p97_5);
  if (i === 0) ctx.moveTo(x, y); else ctx.lineTo(x, y);
});
ctx.stroke();

if (hasLow) {
  ctx.beginPath();
  ctx.strokeStyle = "rgba(22,163,74,.55)";
  ctx.lineWidth = 1;
  series.forEach((d, i) => {
    const x = xScale(d.w);
    const y = yScale(d.p2_5 ?? yMin);
    if (i === 0) ctx.moveTo(x, y); else ctx.lineTo(x, y);
  });
  ctx.stroke();
```

```
  }

  const clampedValue = Math.min(Math.max(userValue, yMin), yMax);
  const px = xScale(userWeek);
  const py = yScale(clampedValue);

  const isAlert = status && (status.cls === "high" || status.cls === "low");
  const pointColor = isAlert ? "#dc2626" : "#111827";

  ctx.beginPath();
  ctx.arc(px, py, 8, 0, Math.PI * 2);
  ctx.fillStyle = isAlert ? "rgba(220,38,38,.18)" : "rgba(17,24,39,.18)";
  ctx.fill();

  ctx.beginPath();
  ctx.arc(px, py, 5, 0, Math.PI * 2);
  ctx.fillStyle = pointColor;
  ctx.fill();

  ctx.strokeStyle = "#ffffff";
  ctx.lineWidth = 2;
  ctx.stroke();

  if (status && status.outOfPlot) {
    ctx.fillStyle = pointColor;
    ctx.beginPath();
    if (userValue > yMax) {
      ctx.moveTo(px, padding.top + 6);
      ctx.lineTo(px - 6, padding.top + 16);
      ctx.lineTo(px + 6, padding.top + 16);
    } else if (userValue < yMin) {
      ctx.moveTo(px, height - padding.bottom - 6);
      ctx.lineTo(px - 6, height - padding.bottom - 16);
      ctx.lineTo(px + 6, height - padding.bottom - 16);
    }
    ctx.closePath();
    ctx.fill();
  }
}

async function calculateAndRender() {
  clearError();
  if (typeof refreshAllSelects==='function') refreshAllSelects();

  let inputs;
  try {
    inputs = readInputs();
  } catch (e) {
    showError(e.message || String(e));
    return;
  }

  const week = inputs.week;
  const items = [];
  let idx = 0;

  try {
    for (const t of inputs.tests) {
      const ds = await getDatasetById(t.id);
      const ref = exactWeekRow(ds.rows, week);
```

```
      if (!ref) throw new Error(`Nema podataka za tjedan ${week} za odabranu pretragu: ${t.title}`);

      const baseStatus = statusFor(t.id, t.value, ref, ds.hasLow);

      const m = t.meta || metaFor(t.id) || {};
      const yMin = (m && Number.isFinite(m.y_min)) ? m.y_min : null;
      const yMax = (m && Number.isFinite(m.y_max)) ? m.y_max : null;
      const finalStatus = statusWithPlotBounds(baseStatus, t.value, yMin, yMax);

      items.push({
        id: t.id,
        title: t.title,
        value: t.value,
        decimals: t.decimals,
        unit: t.unit,
        ref,
        hasLow: ds.hasLow,
        series: ds.rows,
        canvasId: `chart_${idx++}`,
        meta: m,
        status: finalStatus
      });
    }
  } catch (e) {
    showError(e.message || String(e));
    return;
  }

  renderResults({ week, items });
}

async function init() {
  setStatus('Učitavam podatke...');
  DATASETS = await loadDatasetsManifest();
  ANALYTE_META = await loadAnalyteMeta();

  const hasALT = DATASETS.some(d => d.id === "alt" || d.label.trim().toUpperCase() === "ALT");
  const hasALP = DATASETS.some(d => d.id === "alp" || d.label.trim().toUpperCase() === "ALP");

  if (hasALT) addTestRow("alt"); else addTestRow(null);
  if (hasALP) addTestRow("alp"); else addTestRow(null);

  const calcBtn = $("calcBtn");
  if(calcBtn){ calcBtn.disabled = false; }
  setStatus("");

  $("addTestBtn").addEventListener("click", () => addTestRow(null));
  $("calcBtn").addEventListener("click", calculateAndRender);

  window.addEventListener("resize", () => {
    if (!currentRender) return;
    for (const item of currentRender.items) {
      drawChart(item.canvasId, item.series, currentRender.week, item.value, item.hasLow, item.meta,
item.status);
    }
  });
}

document.addEventListener('DOMContentLoaded', () => {
  try{ init(); }
```

```
  catch(e){ try{ showError(e.message || String(e)); }catch(_){ } }
});
```

index.html:

```
<!DOCTYPE html>
<html lang="hr">
<head>
  <meta charset="UTF-8" />
  <meta name="viewport" content="width=device-width, initial-scale=1.0" />
  <meta http-equiv="Cache-Control" content="no-store" />
  <meta http-equiv="Pragma" content="no-cache" />
  <meta http-equiv="Expires" content="0" />
  <title>Kontinuirane referentne krivulje za laboratorijske pokazatelje u trudnoći</title>
  <link rel="stylesheet" href="./styles.css" />
</head>
<body>
  <div class="container">
    <header>
      <h1>Kontinuirane referentne krivulje za laboratorijske pokazatelje u trudnoći</h1>
      <p class="subtitle">Procjena laboratorijskih nalaza usporedbom s kontinuiranim referentnim krivuljama za razdoblje od 11. do 38. tjedna trudnoće</p>
    </header>

    <noscript>
      <div class="card" style="margin:12px 0;">Ova stranica treba JavaScript kako bi radila.</div>
    </noscript>

    <div class="layout">
      <div class="card">
        <h2>Upis podataka</h2>
        <div class="field">
          <label class="label" for="week">Tjedan trudnoće</label>
          <div class="row">
            <input id="week" type="number" min="11" max="38" step="1" placeholder="npr. 24" />
            <span class="unit-chip">tj.</span>
          </div>
          <div class="help">Unesite točan tjedan (11–38). Aplikacija ne radi aproksimacije (ako za tjedan nema podataka, neće izračunati niti nacrtati).</div>
        </div>

        <div class="field">
          <label class="label">Laboratorijske pretrage</label>
          <div id="tests" class="tests"></div>

          <div class="actions">
            <button id="addTestBtn" class="secondary" type="button">Dodaj pretragu</button>
            <button id="calcBtn" class="primary" type="button" disabled>Prikaži na krivuljama</button>
          </div>

          <div id="errorBox" class="error"></div>
          <div id="statusLine" class="help">Učitavanje...</div>

          <div class="notice">
            <strong>Napomena:</strong> Prikaz je informativan i ne zamjenjuje liječnički savjet i odluku. Uvijek se konzultirajte s liječnikom za interpretaciju nalaza i daljnje korake u trudnoći.
          </div>
        </div>
      </div>
```

```
      <div class="card">
        <div id="results" class="results"></div>
      </div>
    </div>
  </div>

  <footer class="footer-note">
    <p>Kontinuirane referentne krivulje izrađene su u okviru doktorskog rada Vesne Šupak Smolčić, mag. med. biokemije, spec. med. biokemije i lab. medicine, a financirano sredstvima projekta Sveučilišta u Rijeci pod nazivom „Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za najčešće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje kod trudnica“, broj: uniri-iskusni-biomed-23-15. Aplikacija je rezultat suradnje chemical codes d.o.o. i KBC Rijeka.</p>
  </footer>

  <script defer src="./data_bundle.js?v=1"></script>
  <script defer src="./app.js?v=1"></script>
</body>
</html>
```

style.css:

```
:root {
  --bg: #f6f7f9;
  --card: #ffffff;
  --text: #121417;
  --muted: #5b6573;
  --border: #e6e9ee;
  --shadow: 0 10px 30px rgba(0, 0, 0, .07);
  --accent: #0f766e;
  --accent-hover: #115e59;
  --ok: #16a34a;
  --warn: #dc2626;
  --info: #2563eb;
  --chip: #eef2f5;
}

* {
  box-sizing: border-box;
}

html, body {
  height: 100%;
}

body {
  margin: 0;
  font-family: system-ui, -apple-system, Segoe UI, Roboto, Helvetica, Arial, "Noto Sans", "Liberation Sans", sans-serif;
  background: var(--bg);
  color: var(--text);
  line-height: 1.5;
}

.container {
  max-width: 1200px;
  margin: 0 auto;
  padding: 24px 16px;
}
```

```
header {
  text-align: center;
  margin: 8px 0 22px;
}

h1 {
  margin: 0 0 6px;
  font-size: clamp(1.6rem, 3.6vw, 2.3rem);
  letter-spacing: -0.01em;
}

.subtitle {
  margin: 0;
  color: var(--muted);
  font-size: 0.98rem;
}

.layout {
  display: grid;
  gap: 18px;
  grid-template-columns: 1fr;
}

@media (min-width: 900px) {
  .layout {
    grid-template-columns: 380px 1fr;
    align-items: start;
  }
}

.card {
  background: var(--card);
  border: 1px solid var(--border);
  border-radius: 16px;
  box-shadow: var(--shadow);
  padding: 18px;
}

.card h2 {
  margin: 0 0 12px;
  font-size: 1.1rem;
}

.field {
  margin: 12px 0;
}

.label {
  display: block;
  font-weight: 700;
  margin: 0 0 6px;
}

.row {
  display: flex;
  gap: 10px;
  align-items: center;
}
```

```
input, select {
  width: 100%;
  border: 1.8px solid var(--border);
  background: #fff;
  color: var(--text);
  border-radius: 10px;
  padding: 10px 12px;
  font-size: 1rem;
  outline: none;
}

input:focus, select:focus {
  border-color: rgba(15, 118, 110, .7);
  box-shadow: 0 0 0 3px rgba(15, 118, 110, .12);
}

.small {
  width: 120px;
  flex: 0 0 120px;
}

.unit-chip {
  white-space: nowrap;
  font-weight: 650;
  font-size: .9rem;
  color: var(--muted);
  padding: 8px 10px;
  background: var(--chip);
  border: 1px solid var(--border);
  border-radius: 999px;
}

.help {
  color: var(--muted);
  font-size: .86rem;
  margin-top: 6px;
}

.actions {
  display: flex;
  flex-wrap: wrap;
  gap: 10px;
  margin-top: 14px;
}

button {
  border: 0;
  border-radius: 10px;
  padding: 10px 12px;
  font-weight: 750;
  cursor: pointer;
  font-size: 0.98rem;
}

.primary {
  background: var(--accent);
  color: #fff;
}

.primary:hover {
```

```
  background: var(--accent-hover);
}

.secondary {
  background: #eef2f5;
  color: var(--text);
  border: 1px solid var(--border);
}

.secondary:hover {
  filter: brightness(.98);
}

.danger {
  background: rgba(220, 38, 38, .08);
  color: var(--warn);
  border: 1px solid rgba(220, 38, 38, .2);
}

.danger:hover {
  filter: brightness(.98);
}

.notice {
  margin-top: 12px;
  padding: 10px 12px;
  border-radius: 10px;
  border: 1px solid var(--border);
  background: #fbfcfe;
  color: var(--muted);
  font-size: .9rem;
}

.notice strong {
  color: var(--text);
}

.error {
  display: none;
  margin-top: 12px;
  padding: 10px 12px;
  border-radius: 10px;
  border: 1px solid rgba(220, 38, 38, .25);
  background: rgba(220, 38, 38, .06);
  color: #7f1d1d;
  font-size: .92rem;
}

.error.visible {
  display: block;
}

.results {
  display: none;
  gap: 16px;
}

.results.visible {
  display: grid;
}
```

```
.result-card {
  border: 1px solid var(--border);
  border-radius: 14px;
  padding: 14px;
  background: #fafbfc;
}

.result-top {
  display: flex;
  justify-content: space-between;
  gap: 12px;
  align-items: flex-start;
  margin-bottom: 10px;
}

.result-title {
  font-size: 1.2rem;
  font-weight: 850;
  margin: 0;
}

.value {
  text-align: right;
}

.value .num {
  font-size: 1.7rem;
  font-weight: 900;
  line-height: 1.05;
}

.value .unit {
  font-size: .86rem;
  color: var(--muted);
}

.badge {
  display: inline-block;
  margin-top: 8px;
  padding: 4px 10px;
  border-radius: 999px;
  font-size: .82rem;
  font-weight: 800;
}

.badge.ok {
  background: rgba(22, 163, 74, .12);
  color: var(--ok);
}

.badge.high {
  background: rgba(220, 38, 38, .14);
  color: var(--warn);
}

.badge.low {
  background: rgba(220, 38, 38, .14);
  color: var(--warn);
}
```

```
.badge.info {
  background: rgba(2, 132, 199, .12);
  color: var(--accent2);
}

.refline {
  margin: 10px 0 0;
  color: var(--muted);
  font-size: .86rem;
}

.chart-wrap {
  margin-top: 12px;
  background: #fff;
  border: 1px solid #eef1f4;
  border-radius: 10px;
  height: 290px;
  overflow: hidden;
}

canvas {
  display: block;
  width: 100%;
  height: 100%;
}

.tests {
  display: flex;
  flex-direction: column;
  gap: 10px;
  margin-top: 10px;
}

.test-row {
  border: 1px solid var(--border);
  border-radius: 12px;
  padding: 10px;
  background: #fff;
}

.test-row .row {
  margin-top: 8px;
}

.test-row .topline {
  display: flex;
  gap: 10px;
  justify-content: space-between;
  align-items: center;
}

.test-row .topline .left {
  display: flex;
  gap: 10px;
  align-items: center;
  flex: 1;
}

.test-row .remove-btn {
```

```
  padding: 8px 10px;
  font-size: .9rem;
}

@media (max-width: 520px) {
  .small {
    width: 105px;
    flex-basis: 105px;
  }
  .value .num {
    font-size: 1.45rem;
  }
}

.footer-note {
  margin: 14px auto 22px;
  padding: 14px 16px;
  max-width: 880px;
  text-align: center;
  border: 1px solid var(--border);
  background: #fbfcfe;
  border-radius: 12px;
  color: var(--muted);
  font-size: .9rem;
}

.footer-note p {
  margin: 0;
}

.footer-note p + p {
  margin-top: 8px;
}

.footer-note strong {
  color: var(--text);
}

button:disabled {
  opacity: .6;
  cursor: not-allowed;
  filter: grayscale(.2);
}
```

data_bundle.json:


```
window.RAS_BUNDLE =
{"week_min":11,"week_max":38,"datasets":[{"id":"alp","label":"ALP","unit":""},{"id":"alt","label":"ALT","uni
t":""},{"id":"ast","label":"AST","unit":""},{"id":"albumin","label":"Albumin","unit":""},{"id":"alfa-
amilaza","label":"Alfa amilaza","unit":""},{"id":"bazofili","label":"Bazofili","unit":""},{"id":"bilirubin-
ukupni","label":"Bilirubin
ukupni","unit":""},{"id":"ck","label":"CK","unit":""},{"id":"crp","label":"CRP","unit":""},{"id":"eozinofili","label
":"Eozinofili","unit":""},{"id":"eritrociti","label":"Eritrociti","unit":""},{"id":"feritin","label":"Feritin","unit":""},{"i
d":"fosfati","label":"Fosfati","unit":""},{"id":"ggt","label":"GGT","unit":""},{"id":"hdl-kolesterol","label":"HDL
kolesterol","unit":""},{"id":"hematokrit","label":"Hematokrit","unit":""},{"id":"hemoglobin","label":"Hemoglo
bin","unit":""},{"id":"kalcij","label":"Kalcij","unit":""},{"id":"kalij","label":"Kalij","unit":""},{"id":"kloridi","label":
"Kloridi","unit":""},{"id":"kolesterol","label":"Kolesterol","unit":""},{"id":"kreatinin","label":"Kreatinin","unit":
""},{"id":"ldl-kolesterol","label":"LDL
```

kolesterol","unit":""},{"id":"ld","label":"LD","unit":""},{"id":"leukociti","label":"Leukociti","unit":""},{"id":"limfociti","label":"Limfociti","unit":""},{"id":"mchc","label":"MCHC","unit":""},{"id":"mch","label":"MCH","unit":""},{"id":"mcv","label":"MCV","unit":""},{"id":"mpv","label":"MPV","unit":""},{"id":"magnezij","label":"Magnezij","unit":""},{"id":"monociti","label":"Monociti","unit":""},{"id":"natrij","label":"Natrij","unit":""},{"id":"neutrofili","label":"Neutrofili","unit":""},{"id":"rdw","label":"RDW","unit":""},{"id":"se","label":"SE","unit":""},{"id":"trigliceridi","label":"Trigliceridi","unit":""},{"id":"trombociti","label":"Trombociti","unit":""},{"id":"uibc","label":"UIBC","unit":""},{"id":"ukupni-proteini","label":"Ukupni proteini","unit":""},{"id":"urati","label":"Urati","unit":""},{"id":"ureja","label":"Ureja","unit":""},{"id":"zeljezo","label":"Zeljezo","unit":""}],"data":{"alp":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":34.2081591351302,"p50":49.4750111108556,"p97_5":84.4963237276347},{"w":12.0,"p2_5":33.3820588104317,"p50":48.8268106707115,"p97_5":85.4358545007848},{"w":13.0,"p2_5":32.599895806552,"p50":48.179029940926,"p97_5":86.2592455348655},{"w":14.0,"p2_5":31.9844481311804,"p50":47.6820772959942,"p97_5":87.073428954622},{"w":15.0,"p2_5":31.6293828751553,"p50":47.4597480179672,"p97_5":87.983112345737},{"w":16.0,"p2_5":31.5679721582721,"p50":47.5575060696595,"p97_5":88.9992422385233},{"w":17.0,"p2_5":31.8102274795734,"p50":47.9856035525052,"p97_5":90.0814104569102},{"w":18.0,"p2_5":32.3433830150444,"p50":48.7359805055898,"p97_5":91.250372929245},{"w":19.0,"p2_5":33.1414189740134,"p50":49.7878507502803,"p97_5":92.5575217981548},{"w":20.0,"p2_5":34.1661214169411,"p50":51.101831722269,"p97_5":94.0284955447817},{"w":21.0,"p2_5":35.3519820178555,"p50":52.6013977312712,"p97_5":95.6349302153176},{"w":22.0,"p2_5":36.6479755553689,"p50":54.2353111755148,"p97_5":97.3999492123973},{"w":23.0,"p2_5":38.0396946007189,"p50":56.0108918516491,"p97_5":99.4553477818165},{"w":24.0,"p2_5":39.5586867707692,"p50":58.0080156482686,"p97_5":102.066761636069},{"w":25.0,"p2_5":41.2624983017637,"p50":60.3477981811524,"p97_5":105.574074035633},{"w":26.0,"p2_5":43.2017551402919,"p50":63.1313584888082,"p97_5":110.242844670818},{"w":27.0,"p2_5":45.3907735294347,"p50":66.3974441816674,"p97_5":116.203022113496},{"w":28.0,"p2_5":47.7927559297352,"p50":70.1110342554478,"p97_5":123.473843156976},{"w":29.0,"p2_5":50.4429933391546,"p50":74.301680577926,"p97_5":132.04307450955},{"w":30.0,"p2_5":53.4324907290412,"p50":79.048463763328,"p97_5":141.855142939324},{"w":31.0,"p2_5":56.8561621248553,"p50":84.4241291621375,"p97_5":152.772154853032},{"w":32.0,"p2_5":60.7723119867764,"p50":90.4474916820372,"p97_5":164.536162874105},{"w":33.0,"p2_5":65.2535931382624,"p50":97.1435980333705,"p97_5":176.82825459508},{"w":34.0,"p2_5":70.3885263139281,"p50":104.56975942043,"p97_5":189.440943247859},{"w":35.0,"p2_5":76.2477726693432,"p50":112.808127134008,"p97_5":202.464488110692},{"w":36.0,"p2_5":82.867539118003,"p50":121.899155326135,"p97_5":215.985611941867},{"w":37.0,"p2_5":90.2539495126877,"p50":131.850723395299,"p97_5":230.096499960354},{"w":38.0,"p2_5":98.397213451164,"p50":142.664669749323,"p97_5":244.941468158949}]},"alt":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":5.5308254629093,"p50":11.058380819474,"p97_5":26.4034553385012},{"w":12.0,"p2_5":5.68702100592106,"p50":11.410322567643,"p97_5":27.551166967025},{"w":13.0,"p2_5":5.83483324966869,"p50":11.7694164077709,"p97_5":28.7988966329029},{"w":14.0,"p2_5":5.96661603667773,"p50":12.1335793332844,"p97_5":30.189114953208},{"w":15.0,"p2_5":6.0780121193934,"p50":12.4962409773138,"p97_5":31.7264626964009},{"w":16.0,"p2_5":6.16864495304792,"p50":12.8464720400692,"p97_5":33.3646124252556},{"w":17.0,"p2_5":6.24028153564073,"p50":13.1745502160045,"p97_5":35.044321998134},{"w":18.0,"p2_5":6.29916290478193,"p50":13.4734179090956,"p97_5":36.6756528673248},{"w":19.0,"p2_5":6.35505186232261,"p50":13.7384117278168,"p97_5":38.1438941142724},{"w":20.0,"p2_5":6.41880059115537,"p50":13.9672947731318,"p97_5":39.3384134970748},{"w":21.0,"p2_5":6.49847228610247,"p50":14.1615367537404,"p97_5":40.2064156716462},{"w":22.0,"p2_5":6.60140570440893,"p50":14.3259402502526,"p97_5":40.7164772831801},{"w":23.0,"p2_5":6.73200199680988,"p50":14.4673113585586,"p97_5":40.8717241815644},{"w":24.0,"p2_5":6.88873404138592,"p50":14.5925507798856,"p97_5":40.7343593515661},{"w":25.0,"p2_5":7.06775919682429,"p50":14.7064491791072,"p97_5":40.3711929968936},{"w":26.0,"p2_5":7.26076764147793,"p50":14.808166500081,"p97_5":39.84571120686},{"w":27.0,"p2_5":7.45536618374651,"p50":14.8917985642177,"p97_5":39.2169040103664},{"w":28.0,"p2_5":7.63962650039448,"p50":14.9514545780236,"p97_5":38.5348073143961},{"w":29.0,"p2_5":7.80852032214924,"p50":14.9846010334839,"p97_5":37.8077796906657},{"w":30.0,"p2_5":7.96035812795326,"p50":14.9896629595618,"p97_5":37.0250691816168},{"w":31.0,"p2_5":8.09293200772996,"p50":14.9638846386633,"p97_5":36.1793858667244},{"w":32.0,"p2_5":8.20371570150272,"p50":14.9045984151119,"p97_5":35.274748432163},{"w":33.0,"p2_5":8.29221427663438,"p50":14.8125354163764,"p97_5":34.3277763395435},{"w":34.0,"p2_5":8.35903489116559,"p50":14.690828093197,"p97_5":33.3636301803119},{"w":35.0,"p2_5":8.403861000425,"p50":14.5425431477956,"p97_5":32.4094770974799},{"w":36.0,"p2_5":8.4266245822651,"p50":14.3714879598036,"p97_5":31.4854785696109},{"w":37.0,"p2_5":8.4315765033276,"p50":14.1858126301599,"p97_5":30.6026240811469},{"w":38.0,"p2_5":8.42625567673217,"p50":13.9959957827812,"p97_5":29.7625961004507}]},"ast":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":9.97561097892461,"p

50":14.0905244967199,"p97_5":21.157278244453},{"w":12.0,"p2_5":10.0386937804672,"p50":14.343
5696891793,"p97_5":21.8852876586275},{"w":13.0,"p2_5":10.0995539041392,"p50":14.6007424177
857,"p97_5":22.6495120029932},{"w":14.0,"p2_5":10.1596912074535,"p50":14.8618103044843,"p97
_5":23.4461069725916},{"w":15.0,"p2_5":10.220423672241,"p50":15.1257487040889,"p97_5":24.267
9507281114},{"w":16.0,"p2_5":10.2827787331411,"p50":15.3907493388603,"p97_5":25.10472560101
57},{"w":17.0,"p2_5":10.3482416627345,"p50":15.654996299773,"p97_5":25.943098855538},{"w":18.
0,"p2_5":10.4178223089973,"p50":15.9169520711649,"p97_5":26.7712352444796},{"w":19.0,"p2_5":
10.4915900175848,"p50":16.1753398301661,"p97_5":27.5811197084359},{"w":20.0,"p2_5":10.56904
89943953,"p50":16.4291101752403,"p97_5":28.3676862013189},{"w":21.0,"p2_5":10.651183200311,"
p50":16.6774709865735,"p97_5":29.1207910006761},{"w":22.0,"p2_5":10.740594421155,"p50":16.91
97712874237,"p97_5":29.8234793717226},{"w":23.0,"p2_5":10.8401290836193,"p50":17.155478397
7372,"p97_5":30.4575499402794},{"w":24.0,"p2_5":10.9513956747825,"p50":17.3842359995333,"p9
7_5":31.010976068459},{"w":25.0,"p2_5":11.0765962503207,"p50":17.6060649944135,"p97_5":31.47
15715100899},{"w":26.0,"p2_5":11.2189352816024,"p50":17.8215262458173,"p97_5":31.8264075325
994},{"w":27.0,"p2_5":11.3813649772604,"p50":18.0316643246255,"p97_5":32.0678213817375},{"w":
28.0,"p2_5":11.564145193488,"p50":18.2377268592355,"p97_5":32.2032866080197},{"w":29.0,"p2_5
":11.768005339009,"p50":18.4411206738578,"p97_5":32.2407838868568},{"w":30.0,"p2_5":11.99286
07634187,"p50":18.643085277176,"p97_5":32.1924147926363},{"w":31.0,"p2_5":12.2360471197488,
"p50":18.8443355755228,"p97_5":32.0789989344239},{"w":32.0,"p2_5":12.4920282791298,"p50":19.
0448316586192,"p97_5":31.9280716726975},{"w":33.0,"p2_5":12.7551001892459,"p50":19.2445845
574305,"p97_5":31.7649404345658},{"w":34.0,"p2_5":13.0221654475216,"p50":19.4440805322871,"
p97_5":31.6042141541919},{"w":35.0,"p2_5":13.2945242096253,"p50":19.6443140924804,"p97_5":3
1.4454749521344},{"w":36.0,"p2_5":13.5737777951351,"p50":19.8457849908519,"p97_5":31.285691
472336},{"w":37.0,"p2_5":13.8597076546655,"p50":20.0488373012511,"p97_5":31.127616785083},{"
w":38.0,"p2_5":14.1503429288272,"p50":20.2538180513049,"p97_5":30.9791144914782}]},"albumin":
{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":38.2777767426605,"p50":42.73218550727,"p97_5":47.03793
5048353},{"w":12.0,"p2_5":37.8272042211377,"p50":42.2291795802635,"p97_5":46.4842456022692}
,{"w":13.0,"p2_5":37.3733396281483,"p50":41.7224984813796,"p97_5":45.9265106692999},{"w":14.0
,"p2_5":36.9183412081538,"p50":41.2145516113345,"p97_5":45.367382424452},{"w":15.0,"p2_5":36.
4688966772461,"p50":40.7128049399147,"p97_5":44.8150791181548},{"w":16.0,"p2_5":36.03288616
36145,"p50":40.2260556107443,"p97_5":44.2792843054497},{"w":17.0,"p2_5":35.6159745405588,"p
50":39.7606277219637,"p97_5":43.7669593086758},{"w":18.0,"p2_5":35.2214612290236,"p50":39.32
02046501916,"p97_5":43.2821586461801},{"w":19.0,"p2_5":34.8510645876144,"p50":38.906704720
4967,"p97_5":42.8269939359132},{"w":20.0,"p2_5":34.5054327990509,"p50":38.5208515450262,"p9
7_5":42.4022617021057},{"w":21.0,"p2_5":34.184244061998,"p50":38.1622858742229,"p97_5":42.00
75664967564},{"w":22.0,"p2_5":33.8888433080401,"p50":37.8325091501989,"p97_5":41.644561049
2008},{"w":23.0,"p2_5":33.6225454158096,"p50":37.5352220060816,"p97_5":41.3173188730821},{"w
":24.0,"p2_5":33.389562546633,"p50":37.2751267750392,"p97_5":41.0310161146595},{"w":25.0,"p2_
5":33.1921169372386,"p50":37.0547042968748,"p97_5":40.7883835863203},{"w":26.0,"p2_5":33.028
3213894306,"p50":36.8718477589612,"p97_5":40.5871021903082},{"w":27.0,"p2_5":32.8923774749
438,"p50":36.7200839663175,"p97_5":40.4200464842562},{"w":28.0,"p2_5":32.7772135743927,"p50"
:36.5915183707978,"p97_5":40.2785264552729},{"w":29.0,"p2_5":32.6788434991586,"p50":36.4817
009085265,"p97_5":40.157643645368},{"w":30.0,"p2_5":32.5935928135748,"p50":36.386529547465
5,"p97_5":40.0528826965209},{"w":31.0,"p2_5":32.5155054257989,"p50":36.2993550816481,"p97_5"
:39.9569244202868},{"w":32.0,"p2_5":32.4376296910578,"p50":36.2124168990612,"p97_5":39.8612
262354831},{"w":33.0,"p2_5":32.3575498072321,"p50":36.1230180691854,"p97_5":39.76281946542
96},{"w":34.0,"p2_5":32.2762195462515,"p50":36.032223354985,"p97_5":39.6628761599658},{"w":35
.0,"p2_5":32.1940901726846,"p50":35.9405365349679,"p97_5":39.5619508589647},{"w":36.0,"p2_5":
32.1103918710733,"p50":35.8470982097711,"p97_5":39.4590975688869},{"w":37.0,"p2_5":32.02479
27773589,"p50":35.7515378961078,"p97_5":39.3539084760771},{"w":38.0,"p2_5":31.937988628996
7,"p50":35.6546322948355,"p97_5":39.247238542762}]},"alfa-
amilaza":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":30.7515697698974,"p50":59.8050709968819,"p97_5
":103.317488632931},{"w":12.0,"p2_5":30.662455384102,"p50":60.2453728313524,"p97_5":104.7975
52238479},{"w":13.0,"p2_5":30.5958575133431,"p50":60.6889288237462,"p97_5":106.24318267442
6},{"w":14.0,"p2_5":30.5748107513927,"p50":61.1357246294457,"p97_5":107.598860831837},{"w":15
.0,"p2_5":30.6269093285797,"p50":61.5856998931336,"p97_5":108.796619278235},{"w":16.0,"p2_5":
30.7840744906253,"p50":62.0387637076394,"p97_5":109.75760647448},{"w":17.0,"p2_5":31.074839
5953869,"p50":62.4948276917834,"p97_5":110.41252404042},{"w":18.0,"p2_5":31.4936353993034,"
p50":62.9538331135048,"p97_5":110.776364747579},{"w":19.0,"p2_5":32.0169382936035,"p50":63.4
157541634579,"p97_5":110.90940762502},{"w":20.0,"p2_5":32.6179516880029,"p50":63.8805929696

429,"p97_5":110.879975863129},{"w":21.0,"p2_5":33.2605802348223,"p50":64.3483651738857,"p97
_5":110.775628644417},{"w":22.0,"p2_5":33.9065946850988,"p50":64.8190959815007,"p97_5":110.6
84576966945},{"w":23.0,"p2_5":34.5291123373826,"p50":65.2928188849724,"p97_5":110.665545973
477},{"w":24.0,"p2_5":35.1228675581272,"p50":65.7695749806602,"p97_5":110.727584476259},{"w":
25.0,"p2_5":35.684571929009,"p50":66.2494114536111,"p97_5":110.875341615176},{"w":26.0,"p2_5"
:36.2008389234119,"p50":66.7323841125754,"p97_5":111.135126736454},{"w":27.0,"p2_5":36.64801
38867613,"p50":67.2185559312745,"p97_5":111.554642731972},{"w":28.0,"p2_5":37.003124794239,"
p50":67.7079889429354,"p97_5":112.179955276482},{"w":29.0,"p2_5":37.2572837498637,"p50":68.2
007276171652,"p97_5":113.028337059856},{"w":30.0,"p2_5":37.4086049760814,"p50":68.696803451
5629,"p97_5":114.104178053865},{"w":31.0,"p2_5":37.4578894493335,"p50":69.1962422911778,"p97
_5":115.40825924123},{"w":32.0,"p2_5":37.4193306045544,"p50":69.6990687752695,"p97_5":116.91
4484041168},{"w":33.0,"p2_5":37.3111613248831,"p50":70.2053144211547,"p97_5":118.5885510800
98},{"w":34.0,"p2_5":37.1544572616977,"p50":70.7150319016068,"p97_5":120.389334218226},{"w":3
5.0,"p2_5":36.9754998866917,"p50":71.2283064019222,"p97_5":122.262445021229},{"w":36.0,"p2_5
":36.802062932687,"p50":71.7452274621229,"p97_5":124.147206576767},{"w":37.0,"p2_5":36.64607
33523254,"p50":72.2658687118095,"p97_5":126.016044843819},{"w":38.0,"p2_5":36.5015165942832
,"p50":72.7902808576189,"p97_5":127.881753132006}]},"bazofili":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p
2_5":0.0,"p50":0.031816941,"p97_5":0.080846975},{"w":12.0,"p2_5":0.0,"p50":0.031944632,"p97_5":0
.082355872},{"w":13.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032072842,"p97_5":0.083715931},{"w":14.0,"p2_5":0.0,"p50
":0.032201573,"p97_5":0.084807219},{"w":15.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032330832,"p97_5":0.08558345},{"
w":16.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032460622,"p97_5":0.086079266},{"w":17.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032590945
,"p97_5":0.086342148},{"w":18.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032721802,"p97_5":0.086443254},{"w":19.0,"p2_
5":0.0,"p50":0.032853192,"p97_5":0.086465098},{"w":20.0,"p2_5":0.0,"p50":0.032985111,"p97_5":0.08
6468009},{"w":21.0,"p2_5":0.0,"p50":0.033117557,"p97_5":0.086425905},{"w":22.0,"p2_5":0.0,"p50":0.
033250523,"p97_5":0.086292782},{"w":23.0,"p2_5":0.0,"p50":0.033384001,"p97_5":0.086049063},{"w
":24.0,"p2_5":0.0,"p50":0.03351799,"p97_5":0.085723623},{"w":25.0,"p2_5":0.0,"p50":0.033652493,"p
97_5":0.085349623},{"w":26.0,"p2_5":0.0,"p50":0.033787522,"p97_5":0.084951012},{"w":27.0,"p2_5":
0.0,"p50":0.033923095,"p97_5":0.084542825},{"w":28.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034059231,"p97_5":0.084
139837},{"w":29.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034195944,"p97_5":0.083763313},{"w":30.0,"p2_5":0.0,"p50":0.0
34333234,"p97_5":0.08343713},{"w":31.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034471096,"p97_5":0.083180814},{"w":3
2.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034609529,"p97_5":0.08299996},{"w":33.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034748535,"p97
_5":0.082896782},{"w":34.0,"p2_5":0.0,"p50":0.034888123,"p97_5":0.082854951},{"w":35.0,"p2_5":0.0
,"p50":0.035028301,"p97_5":0.082821093},{"w":36.0,"p2_5":0.0,"p50":0.035169067,"p97_5":0.082740
09},{"w":37.0,"p2_5":0.0,"p50":0.035310413,"p97_5":0.082596523},{"w":38.0,"p2_5":0.0,"p50":0.03545
2331,"p97_5":0.082415177}]},"bilirubin-
ukupni":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":1.57116216776359,"p50":5.1332845287231,"p97_5":1
2.7147953525449},{"w":12.0,"p2_5":1.60736693844671,"p50":5.1705541297188,"p97_5":12.6907729
20178},{"w":13.0,"p2_5":1.64374398132 77,"p50":5.20809734996323,"p97_5":12.6690954160242},{"w
":14.0,"p2_5":1.68001815846419,"p50":5.24591770526732,"p97_5":12.6509258079324},{"w":15.0,"p2
_5":1.71601899574571,"p50":5.28401888358997,"p97_5":12.6368880895149},{"w":16.0,"p2_5":1.751
68023765481,"p50":5.32240497915074,"p97_5":12.6271171203629},{"w":17.0,"p2_5":1.78719955852
5,"p50":5.36108026293013,"p97_5":12.6206144045902},{"w":18.0,"p2_5":1.82497376948642,"p50":5.
40004865555137,"p97_5":12.6071794680151},{"w":19.0,"p2_5":1.86856097720851,"p50":5.4393137
0617354,"p97_5":12.5724865477507},{"w":20.0,"p2_5":1.92080864937857,"p50":5.47887840599154,
"p97_5":12.5063275421063},{"w":21.0,"p2_5":1.98147008186293,"p50":5.5187444619384,"p97_5":12
.4119781327778},{"w":22.0,"p2_5":2.0494818593223,"p50":5.55891271674425,"p97_5":12.29593164
34281},{"w":23.0,"p2_5":2.12208094700987,"p50":5.59938388530799,"p97_5":12.1704857512038},{"
w":24.0,"p2_5":2.1932662136983,"p50":5.64015938187555,"p97_5":12.0580372189356},{"w":25.0,"p
2_5":2.25679317973785,"p50":5.68124171331703,"p97_5":11.9791712632213},{"w":26.0,"p2_5":2.31
059632259161,"p50":5.72263539990616,"p97_5":11.9384709435482},{"w":27.0,"p2_5":2.3568381593
7542,"p50":5.76434693985054,"p97_5":11.9265485591532},{"w":28.0,"p2_5":2.39800549690491,"p5
0":5.80638377707966,"p97_5":11.9339416411422},{"w":29.0,"p2_5":2.43762878942966,"p50":5.8487
5408013044,"p97_5":11.9484662323411},{"w":30.0,"p2_5":2.4798297338615,"p50":5.8914653738629
7,"p97_5":11.9566361595436},{"w":31.0,"p2_5":2.52775772105834,"p50":5.93452296726394,"p97_5"
:11.9487134206047},{"w":32.0,"p2_5":2.58029037566077,"p50":5.97792845489218,"p97_5":11.92892
85429939},{"w":33.0,"p2_5":2.63517221407262,"p50":6.02168043379123,"p97_5":11.9048029806412
},{"w":34.0,"p2_5":2.69013170266305,"p50":6.06577520818305,"p97_5":11.8834314879727},{"w":35.
0,"p2_5":2.74290296855694,"p50":6.11020779034541,"p97_5":11.871429655445},{"w":36.0,"p2_5":2.
79127621866297,"p50":6.15497433372101,"p97_5":11.8748769759065},{"w":37.0,"p2_5":2.83494006
44749,"p50":6.20007315651765,"p97_5":11.8941098146788},{"w":38.0,"p2_5":2.87559397258009,"p

50":6.24550455625852,"p97_5":11.9237646409865}]},"ck":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":26.4456402915041,"p50":51.6496064753891,"p97_5":110.007785297683},{"w":12.0,"p2_5":25.8605719515032,"p50":51.0601050182603,"p97_5":110.277733890727},{"w":13.0,"p2_5":25.2725423591456,"p50":50.4569793726835,"p97_5":110.542459498416},{"w":14.0,"p2_5":24.7015003347276,"p50":49.8805596035524,"p97_5":110.893532606888},{"w":15.0,"p2_5":24.171747720859,"p50":49.3752133119901,"p97_5":111.417585078259},{"w":16.0,"p2_5":23.7028230219817,"p50":48.9712319388814,"p97_5":112.154295105838},{"w":17.0,"p2_5":23.308566888561,"p50":48.6891666343025,"p97_5":113.123041805753},{"w":18.0,"p2_5":22.9920770652586,"p50":48.5350256477298,"p97_5":114.330328042764},{"w":19.0,"p2_5":22.7496853979592,"p50":48.5039630284324,"p97_5":115.766977366574},{"w":20.0,"p2_5":22.5739965727705,"p50":48.5836553003993,"p97_5":117.407768288827},{"w":21.0,"p2_5":22.4530995900507,"p50":48.7556835679415,"p97_5":119.225258000069},{"w":22.0,"p2_5":22.3749522477366,"p50":49.0016292855845,"p97_5":121.194858091108},{"w":23.0,"p2_5":22.3243978774439,"p50":49.3007634774284,"p97_5":123.303580915455},{"w":24.0,"p2_5":22.2805182905535,"p50":49.629349893334,"p97_5":125.567816649931},{"w":25.0,"p2_5":22.2315855309872,"p50":49.983891511602,"p97_5":128.061602292981},{"w":26.0,"p2_5":22.1937493330109,"p50":50.3899573549453,"p97_5":130.822741791869},{"w":27.0,"p2_5":22.2079304922006,"p50":50.8948727296232,"p97_5":133.817532530097},{"w":28.0,"p2_5":22.3138978747334,"p50":51.5446561160859,"p97_5":136.996774197868},{"w":29.0,"p2_5":22.5339071179118,"p50":52.3741450727539,"p97_5":140.376076641561},{"w":30.0,"p2_5":22.8784037519512,"p50":53.4054849113288,"p97_5":143.990736761052},{"w":31.0,"p2_5":23.3472065771359,"p50":54.6432306249909,"p97_5":147.859500932151},{"w":32.0,"p2_5":23.9110242320754,"p50":56.0599248696019,"p97_5":152.054103744507},{"w":33.0,"p2_5":24.5314363275598,"p50":57.6196254615594,"p97_5":156.676840559419},{"w":34.0,"p2_5":25.1801679436282,"p50":59.3010275826866,"p97_5":161.839716234628},{"w":35.0,"p2_5":25.8527999142081,"p50":61.1134013422567,"p97_5":167.646828853777},{"w":36.0,"p2_5":26.5431783716499,"p50":63.0599995651677,"p97_5":174.183322368174},{"w":37.0,"p2_5":27.2444627979395,"p50":65.1265274610865,"p97_5":181.430651400855},{"w":38.0,"p2_5":27.9533099712115,"p50":67.2868779266576,"p97_5":189.261576147915}]},"crp":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":0.0,"p50":2.983390491,"p97_5":12.81302189},{"w":12.0,"p2_5":0.0,"p50":2.986750191,"p97_5":12.60043236},{"w":13.0,"p2_5":0.0,"p50":2.990111416,"p97_5":12.42251302},{"w":14.0,"p2_5":0.0,"p50":2.993473226,"p97_5":12.29213556},{"w":15.0,"p2_5":0.0,"p50":2.996834967,"p97_5":12.21328497},{"w":16.0,"p2_5":0.0,"p50":3.000196089,"p97_5":12.18250411},{"w":17.0,"p2_5":0.0,"p50":3.003556097,"p97_5":12.1954616},{"w":18.0,"p2_5":0.0,"p50":3.006914628,"p97_5":12.23563881},{"w":19.0,"p2_5":0.0,"p50":3.010271334,"p97_5":12.280159},{"w":20.0,"p2_5":0.0,"p50":3.013625757,"p97_5":12.30879935},{"w":21.0,"p2_5":0.0,"p50":3.016977268,"p97_5":12.31318374},{"w":22.0,"p2_5":0.0,"p50":3.020325148,"p97_5":12.28811266},{"w":23.0,"p2_5":0.0,"p50":3.023668817,"p97_5":12.2352442},{"w":24.0,"p2_5":0.0,"p50":3.027008084,"p97_5":12.16880755},{"w":25.0,"p2_5":0.0,"p50":3.030343221,"p97_5":12.10342754},{"w":26.0,"p2_5":0.0,"p50":3.03367493,"p97_5":12.03936445},{"w":27.0,"p2_5":0.0,"p50":3.037004345,"p97_5":11.9631857},{"w":28.0,"p2_5":0.0,"p50":3.040332991,"p97_5":11.86219395},{"w":29.0,"p2_5":0.0,"p50":3.0436621,"p97_5":11.73049659},{"w":30.0,"p2_5":0.0,"p50":3.046992523,"p97_5":11.56604222},{"w":31.0,"p2_5":0.0,"p50":3.050324902,"p97_5":11.37241575},{"w":32.0,"p2_5":0.0,"p50":3.053660111,"p97_5":11.172599},{"w":33.0,"p2_5":0.0,"p50":3.056998926,"p97_5":10.99185979},{"w":34.0,"p2_5":0.0,"p50":3.060341834,"p97_5":10.84616404},{"w":35.0,"p2_5":0.0,"p50":3.063688963,"p97_5":10.73730037},{"w":36.0,"p2_5":0.0,"p50":3.067040245,"p97_5":10.66558655},{"w":37.0,"p2_5":0.0,"p50":3.070395563,"p97_5":10.62542491},{"w":38.0,"p2_5":0.0,"p50":3.073754799,"p97_5":10.60517839}]},"eozinofili":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":0.0,"p50":0.08987809,"p97_5":0.315715156},{"w":12.0,"p2_5":0.0,"p50":0.090459687,"p97_5":0.323686453},{"w":13.0,"p2_5":0.0,"p50":0.091044971,"p97_5":0.330702771},{"w":14.0,"p2_5":0.0,"p50":0.091633903,"p97_5":0.336147959},{"w":15.0,"p2_5":0.0,"p50":0.09222643,"p97_5":0.339736724},{"w":16.0,"p2_5":0.0,"p50":0.092822483,"p97_5":0.341567951},{"w":17.0,"p2_5":0.0,"p50":0.093422003,"p97_5":0.341816078},{"w":18.0,"p2_5":0.0,"p50":0.094024943,"p97_5":0.340631728},{"w":19.0,"p2_5":0.0,"p50":0.09463127,"p97_5":0.338158753},{"w":20.0,"p2_5":0.0,"p50":0.095240963,"p97_5":0.334555289},{"w":21.0,"p2_5":0.0,"p50":0.095854004,"p97_5":0.329981889},{"w":22.0,"p2_5":0.0,"p50":0.096470375,"p97_5":0.324591148},{"w":23.0,"p2_5":0.0,"p50":0.097090061,"p97_5":0.318642967},{"w":24.0,"p2_5":0.0,"p50":0.097713057,"p97_5":0.312585359},{"w":25.0,"p2_5":0.0,"p50":0.098339365,"p97_5":0.306821816},{"w":26.0,"p2_5":0.0,"p50":0.098969,"p97_5":0.301728333},{"w":27.0,"p2_5":0.0,"p50":0.09960199,"p97_5":0.297667983},{"w":28.0,"p2_5":0.0,"p50":0.100238378,"p97_5":0.294939913},{"w":29.0,"p2_5":0.0,"p50":0.100878215,"p97_5":0.293500801},{"w":30.0,"p2_5":0.0,"p50":0.101521552,"p97_5":0.293167817},{"w":31.0,"p2_5":0.0,"p50":0.10216844,"p97_5":0.293796064},{"w":32.0,"p2_5":0.0,"p50":0.102818964,"p97_5":0.295276011},{"w":33.0,"p2_5":0.0,"p50":0.103473246,"p97_5":0.297558851},{"w":34.0,"p2_5":0.0,"p50":0.104131417,"p97_5":0.300623806},{"w":35.0,"p2_5":0.0,"p50":0.104793601,"p97_5":0.304419863},{"w":36.0,"p2_5":0.0,"p50":0.10545990

6,"p97_5":0.308838908},{"w":37.0,"p2_5":0.0,"p50":0.106130544,"p97_5":0.313735862},{"w":38.0,"p2
_5":0.0,"p50":0.106806405,"p97_5":0.318948077}]},"eritrociti":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":
3.78577669333347,"p50":4.30883541384645,"p97_5":4.94408942407144},{"w":12.0,"p2_5":3.753854
99683647,"p50":4.28043674136998,"p97_5":4.92181344232283},{"w":13.0,"p2_5":3.71859039117512
,"p50":4.24809656904705,"p97_5":4.89489610986665},{"w":14.0,"p2_5":3.67897239239376,"p50":4.2
1057493084144,"p97_5":4.86179527392791},{"w":15.0,"p2_5":3.63549905521962,"p50":4.16836654
441472,"p97_5":4.82298035519745},{"w":16.0,"p2_5":3.58991926297275,"p50":4.12341159662826,"
p97_5":4.78060632330297},{"w":17.0,"p2_5":3.54455363621285,"p50":4.07831152088909,"p97_5":4.
73759914298456},{"w":18.0,"p2_5":3.50140394672001,"p50":4.03530511701508,"p97_5":4.69646741
264445},{"w":19.0,"p2_5":3.46198106333231,"p50":3.99607485202221,"p97_5":4.65908309984595},{
"w":20.0,"p2_5":3.42720331149563,"p50":3.96163764238138,"p97_5":4.62656543199628},{"w":21.0,"
p2_5":3.39714919870983,"p50":3.93207223517467,"p97_5":4.59898104284219},{"w":22.0,"p2_5":3.3
7152049170018,"p50":3.90701654193082,"p97_5":4.57587469955453},{"w":23.0,"p2_5":3.35014428
863867,"p50":3.88624960656336,"p97_5":4.55695123190594},{"w":24.0,"p2_5":3.33341720186261,"
p50":3.87022524202005,"p97_5":4.54272630471467},{"w":25.0,"p2_5":3.32227092426901,"p50":3.86
004186448752,"p97_5":4.5345047836166},{"w":26.0,"p2_5":3.31716422017962,"p50":3.8562614857
5149,"p97_5":4.5329804700073},{"w":27.0,"p2_5":3.31759728356092,"p50":3.85833311329992,"p97
_5":4.53754209874179},{"w":28.0,"p2_5":3.32227693053903,"p50":3.86477981735044,"p97_5":4.546
48638973455},{"w":29.0,"p2_5":3.33066971432907,"p50":3.87504398473024,"p97_5":4.5592409477
346},{"w":30.0,"p2_5":3.34251000979492,"p50":3.88891841277618,"p97_5":4.57569939768606},{"w":
31.0,"p2_5":3.35728135465888,"p50":3.90592354697865,"p97_5":4.59546204730787},{"w":32.0,"p2_
5":3.37462661606887,"p50":3.92573319348076,"p97_5":4.61826645714128},{"w":33.0,"p2_5":3.3944
6145797033,"p50":3.94831808567315,"p97_5":4.64417181097426},{"w":34.0,"p2_5":3.41683883729
33,"p50":3.97378419054266,"p97_5":4.67336310777582},{"w":35.0,"p2_5":3.44165361092984,"p50":
4.00202070569246,"p97_5":4.7057257306542},{"w":36.0,"p2_5":3.46823782277019,"p50":4.0322540
6930131,"p97_5":4.74035448396325},{"w":37.0,"p2_5":3.49582939603408,"p50":4.06361656891305,
"p97_5":4.77625417986544},{"w":38.0,"p2_5":3.52389934175133,"p50":4.09552145091992,"p97_5":4
.8127733695608}]},"feritin":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":9.96809096604746,"p50":37.4996
002660776,"p97_5":105.640536074653},{"w":12.0,"p2_5":9.92108704591129,"p50":35.439340024257
9,"p97_5":102.658315657994},{"w":13.0,"p2_5":9.83018224898605,"p50":33.4077888029917,"p97_5"
:99.4522202313141},{"w":14.0,"p2_5":9.70798900631032,"p50":31.3973528694519,"p97_5":95.8354
432348551},{"w":15.0,"p2_5":9.55756367159692,"p50":29.4136738552311,"p97_5":91.709994362124
5},{"w":16.0,"p2_5":9.3761879960314,"p50":27.4674648650385,"p97_5":87.0619140022084},{"w":17.
0,"p2_5":9.16911500612026,"p50":25.5842305358951,"p97_5":81.9673563275483},{"w":18.0,"p2_5":
8.94649525878257,"p50":23.8038565008957,"p97_5":76.6240908379283},{"w":19.0,"p2_5":8.722351
08999872,"p50":22.1681058705108,"p97_5":71.2741935456785},{"w":20.0,"p2_5":8.50889319770911
,"p50":20.7043203141171,"p97_5":66.1228514034353},{"w":21.0,"p2_5":8.30313865484211,"p50":19.
4027891911762,"p97_5":61.2801576038159},{"w":22.0,"p2_5":8.09640877511194,"p50":18.23885065
03239,"p97_5":56.7930618081827},{"w":23.0,"p2_5":7.88529462944642,"p50":17.1956133711578,"p
97_5":52.6919704802788},{"w":24.0,"p2_5":7.67892515959353,"p50":16.2776069029693,"p97_5":49.
0245080750076},{"w":25.0,"p2_5":7.49022455054993,"p50":15.4967598735673,"p97_5":45.8466419
51939},{"w":26.0,"p2_5":7.33040925301713,"p50":14.8603409983556,"p97_5":43.187327391724},{"w
":27.0,"p2_5":7.20799275996417,"p50":14.3703096158062,"p97_5":41.0531672188141},{"w":28.0,"p2
_5":7.13054170464898,"p50":14.0287752567111,"p97_5":39.4553361618865},{"w":29.0,"p2_5":7.102
90081975493,"p50":13.8353021938839,"p97_5":38.3988991153429},{"w":30.0,"p2_5":7.12617773191
68,"p50":13.7851927715627,"p97_5":37.8801915372427},{"w":31.0,"p2_5":7.19799427230799,"p50":
13.8688914719296,"p97_5":37.8814709339015},{"w":32.0,"p2_5":7.31541927104159,"p50":14.07395
09426069,"p97_5":38.3554051172731},{"w":33.0,"p2_5":7.47194757529057,"p50":14.3818507468405
,"p97_5":39.2396210707857},{"w":34.0,"p2_5":7.65387892275986,"p50":14.7624074852203,"p97_5":
40.4531416853292},{"w":35.0,"p2_5":7.83873016026291,"p50":15.1711928485827,"p97_5":41.89314
56309229},{"w":36.0,"p2_5":8.00814960876028,"p50":15.5720948446487,"p97_5":43.478672700651
7},{"w":37.0,"p2_5":8.15920643947495,"p50":15.9567783837895,"p97_5":45.1865275775596},{"w":38
.0,"p2_5":8.30227143252126,"p50":16.3407182543668,"p97_5":47.0373273777245}]},"fosfati":{"hasL
ow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":0.848365525248756,"p50":1.15943259717657,"p97_5":1.442622344
3919},{"w":12.0,"p2_5":0.846596063306493,"p50":1.15701433312144,"p97_5":1.43961342281331},{"
w":13.0,"p2_5":0.844826487340563,"p50":1.154595913234,"p97_5":1.43660430734058},{"w":14.0,"p
2_5":0.843056557115915,"p50":1.1521770091931,"p97_5":1.43359458946061},{"w":15.0,"p2_5":0.84
1288478717768,"p50":1.14976063598112,"p97_5":1.4305880205609},{"w":16.0,"p2_5":0.8395267146
54806,"p50":1.14735289235843,"p97_5":1.42759218901526},{"w":17.0,"p2_5":0.837777433128343,"
p50":1.14496220819805,"p97_5":1.42461758368111},{"w":18.0,"p2_5":0.836047367774031,"p50":1.1

4259778613311,"p97_5":1.42167565492151},{"w":19.0,"p2_5":0.834343211905208,"p50":1.14026877368956,"p97_5":1.41877778453248},{"w":20.0,"p2_5":0.832671147423265,"p50":1.13798361946388,"p97_5":1.41593448466806},{"w":21.0,"p2_5":0.831036205526801,"p50":1.13574919942578,"p97_5":1.4131543107437},{"w":22.0,"p2_5":0.829441249664092,"p50":1.1335694269536,"p97_5":1.41044213197478},{"w":23.0,"p2_5":0.827886436453453,"p50":1.13144451609232,"p97_5":1.4077982146864 6},{"w":24.0,"p2_5":0.82636910673796,"p50":1.12937083266171,"p97_5":1.4052180370552},{"w":25.0,"p2_5":0.824885174623948,"p50":1.12734279260848,"p97_5":1.40269465113071},{"w":26.0,"p2_5":0.823430203414455,"p50":1.12535433244829,"p97_5":1.4002205124313},{"w":27.0,"p2_5":0.82200316029059,"p50":1.12340015350587,"p97_5":1.39778902808789},{"w":28.0,"p2_5":0.820593058328751,"p50":1.12147690179206,"p97_5":1.39539602490428},{"w":29.0,"p2_5":0.819206417508218,"p50":1.11958182647364,"p97_5":1.39303808016017},{"w":30.0,"p2_5":0.817838434185326,"p50":1.117712249729,"p97_5":1.39071186197988},{"w":31.0,"p2_5":0.816487099365886,"p50":1.11586542593345,"p97_5":1.38841395412382},{"w":32.0,"p2_5":0.815150486111356,"p50":1.11403872160495,"p97_5":1.38614107988576},{"w":33.0,"p2_5":0.81382665389243,"p50":1.11222948468745,"p97_5":1.38388993944876},{"w":34.0,"p2_5":0.812513554633114,"p50":1.11043491614445,"p97_5":1.381657050115 66},{"w":35.0,"p2_5":0.811209142972772,"p50":1.10865222065043,"p97_5":1.37943893380673},{"w":36.0,"p2_5":0.80991235603666,"p50":1.10687994561028,"p97_5":1.37723378313255},{"w":37.0,"p2_5":0.808622364196855,"p50":1.10511695719945,"p97_5":1.37504018733357},{"w":38.0,"p2_5":0.807337854764126,"p50":1.10336146140977,"p97_5":1.37285591421769}]},"ggt":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":6.19823747756444,"p50":10.1447232833771,"p97_5":22.804819452039},{"w":12.0,"p2_5":6.02782087768921,"p50":9.8617044715271,"p97_5":22.0814103650706},{"w":13.0,"p2_5":5.8534133368609,"p50":9.57614578896012,"p97_5":21.3714171566807},{"w":14.0,"p2_5":5.67743580279581,"p50":9.29413951741868,"p97_5":20.6991373206928},{"w":15.0,"p2_5":5.50883740359502,"p50":9.02968097110413,"p97_5":20.092973914119},{"w":16.0,"p2_5":5.35919305457998,"p50":8.79895862307513,"p97_5":19.5745747123479},{"w":17.0,"p2_5":5.23707357040655,"p50":8.613802720912229,"p97_5":19.1567759717383},{"w":18.0,"p2_5":5.14536479072077,"p50":8.47813942141148,"p97_5":18.8406247287644},{"w":19.0,"p2_5":5.08279211292421,"p50":8.38975372334803,"p97_5":18.6157512885931},{"w":20.0,"p2_5":5.04502799914209,"p50":8.34217981247672,"p97_5":18.4658123237205},{"w":21.0,"p2_5":5.0244278821869,"p50":8.32619753319097,"p97_5":18.3836905036712},{"w":22.0,"p2_5":5.01267286031207,"p50":8.33189678471973,"p97_5":18.3656823877751},{"w":23.0,"p2_5":5.00320678004711,"p50":8.35138116800346,"p97_5":18.4105744456201},{"w":24.0,"p2_5":4.99270853727227,"p50":8.38069826092464,"p97_5":18.5202847983668},{"w":25.0,"p2_5":4.9776311644062,"p50":8.41550949155821,"p97_5":18.6938162467202},{"w":26.0,"p2_5":4.95642923902232,"p50":8.4519830581104,"p97_5":18.9129504578457},{"w":27.0,"p2_5":4.93090925502358,"p50":8.48891785415042,"p97_5":19.1451436793873},{"w":28.0,"p2_5":4.90581245360452,"p50":8.53057544528252,"p97_5":19.3679719342203},{"w":29.0,"p2_5":4.88593643973921,"p50":8.58539376010435,"p97_5":19.5897701389545},{"w":30.0,"p2_5":4.87161601827955,"p50":8.65628881864351,"p97_5":19.8196571094952},{"w":31.0,"p2_5":4.85658712638293,"p50":8.73437284591362,"p97_5":20.0421052989732},{"w":32.0,"p2_5":4.83158865433206,"p50":8.80483247096729,"p97_5":20.229425882806},{"w":33.0,"p2_5":4.78932186100526,"p50":8.855700696719,"p97_5":20.3611721653746},{"w":34.0,"p2_5":4.72688087686949,"p50":8.88085375411765,"p97_5":20.4236243535571},{"w":35.0,"p2_5":4.646930206161 82,"p50":8.88056324798247,"p97_5":20.4049362736849},{"w":36.0,"p2_5":4.55644943243709,"p50":8.86186715422003,"p97_5":20.3127790172655},{"w":37.0,"p2_5":4.46199653352721,"p50":8.834051445769 21,"p97_5":20.1722661961808},{"w":38.0,"p2_5":4.36697004268179,"p50":8.80443799820274,"p97_5":20.0125122933162}]},"hdl-kolesterol":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":1.25502497933092,"p50":1.78242532244686,"p97_5":2.45894359651387},{"w":12.0,"p2_5":1.27430312005666,"p50":1.81936358974787,"p97_5":2.52103309836904},{"w":13.0,"p2_5":1.29467235199174,"p50":1.85714655980247,"p97_5":2.583535873947 86},{"w":14.0,"p2_5":1.31690508844544,"p50":1.89599842881093,"p97_5":2.64570970301271},{"w":15.0,"p2_5":1.34132470505667,"p50":1.9356313101058,"p97_5":2.70624078188192},{"w":16.0,"p2_5":1.36764909701592,"p50":1.9750438213682,"p97_5":2.76300741862242},{"w":17.0,"p2_5":1.39523287165704,"p50":2.01279209322932,"p97_5":2.81338237559314},{"w":18.0,"p2_5":1.42282120055097,"p50":2.047318613097,"p97_5":2.85549924421998},{"w":19.0,"p2_5":1.44898222358474,"p50":2.07727197558297,"p97_5":2.8883335500176},{"w":20.0,"p2_5":1.47250512762737,"p50":2.1017644610513,"p97_5":2.91167438760756},{"w":21.0,"p2_5":1.49242764051744,"p50":2.12051961208748,"p97_5":2.92643806713132},{"w":22.0,"p2_5":1.50832021812148,"p50":2.13407974116022,"p97_5":2.9347131707263},{"w":23.0,"p2_5":1.52032928753897,"p50":2.14350474401197,"p97_5":2.9389281018678},{"w":24.0,"p2_5":1.52901814238147,"p50":2.1498843245598,"p97_5":2.94089402805589},{"w":25.0,"p2_5":1.53492403747504,"p50":2.15417750949176,"p97_5":2.94213604895724},{"w":26.0,"p2_5":1.53863692740089,"p50":2.15712622432311,"p97_5":2.9435519436836},{"w":27.0,"p2_5":1.5407136

8002632,"p50":2.15914495246677,"p97_5":2.9452759119125},{"w":28.0,"p2_5":1.54139648340319,"p50":2.16021923418181,"p97_5":2.9468768964223},{"w":29.0,"p2_5":1.54081232393409,"p50":2.16037656016454,"p97_5":2.94821879693879},{"w":30.0,"p2_5":1.5393741883369,"p50":2.16015144784976,"p97_5":2.94998141707839},{"w":31.0,"p2_5":1.53773876208588,"p50":2.16058808381209,"p97_5":2.95373591663084},{"w":32.0,"p2_5":1.53574303905573,"p50":2.16226403753147,"p97_5":2.96121216778242},{"w":33.0,"p2_5":1.53300728985533,"p50":2.16565548500861,"p97_5":2.974253664367006},{"w":34.0,"p2_5":1.52929088072546,"p50":2.17107373141571,"p97_5":2.9940911164087},{"w":35.0,"p2_5":1.52458785476751,"p50":2.17836298645825,"p97_5":3.0204175717275},{"w":36.0,"p2_5":1.51856106856177,"p50":2.18679818654104,"p97_5":3.05204259949632},{"w":37.0,"p2_5":1.51099611737451,"p50":2.19559929898452,"p97_5":3.08743587215129},{"w":38.0,"p2_5":1.50209785674399,"p50":2.20431007093848,"p97_5":3.12517521522209}]},"hematokrit":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":0.335688518898225,"p50":0.382702615425678,"p97_5":0.435060217110499},{"w":12.0,"p2_5":0.333202697859398,"p50":0.379868648341663,"p97_5":0.431838534568602},{"w":13.0,"p2_5":0.330607030889389,"p50":0.376909451102935,"p97_5":0.428474489115916},{"w":14.0,"p2_5":0.327911676313129,"p50":0.373836604735654,"p97_5":0.424981246180512},{"w":15.0,"p2_5":0.325179466924438,"p50":0.370721741938515,"p97_5":0.421440238541237},{"w":16.0,"p2_5":0.322493964173315,"p50":0.367660127171467,"p97_5":0.417959763802962},{"w":17.0,"p2_5":0.319935627538524,"p50":0.364743488483651,"p97_5":0.414644099342863},{"w":18.0,"p2_5":0.317582921473016,"p50":0.362061279489573,"p97_5":0.411594936937738},{"w":19.0,"p2_5":0.315505917178104,"p50":0.359693385054213,"p97_5":0.408903090512814},{"w":20.0,"p2_5":0.31374955602514,"p50":0.357691040711077,"p97_5":0.406626805142552},{"w":21.0,"p2_5":0.312297944326535,"p50":0.356036126818097,"p97_5":0.404745482233958},{"w":22.0,"p2_5":0.311086611043594,"p50":0.354655142991021,"p97_5":0.403175565804289},{"w":23.0,"p2_5":0.310046099571666,"p50":0.353468905037473,"p97_5":0.401827038460045},{"w":24.0,"p2_5":0.309153107927141,"p50":0.352450847467215,"p97_5":0.400669700028232},{"w":25.0,"p2_5":0.308442880002736,"p50":0.351641150176673,"p97_5":0.399749228185514},{"w":26.0,"p2_5":0.307961177074262,"p50":0.351091983433675,"p97_5":0.399124929858428},{"w":27.0,"p2_5":0.307736667199171,"p50":0.350836030335642,"p97_5":0.398833959779019},{"w":28.0,"p2_5":0.307779148320978,"p50":0.350884461054914,"p97_5":0.398889016312192},{"w":29.0,"p2_5":0.308130646545972,"p50":0.351285187569077,"p97_5":0.399344566280304},{"w":30.0,"p2_5":0.308812795329701,"p50":0.352062873158383,"p97_5":0.400228647150645},{"w":31.0,"p2_5":0.309790294174863,"p50":0.353177273394194,"p97_5":0.401495508648313},{"w":32.0,"p2_5":0.311020648105627,"p50":0.354579941762919,"p97_5":0.403090076284995},{"w":33.0,"p2_5":0.312478859891382,"p50":0.356242380103332,"p97_5":0.404979953061794},{"w":34.0,"p2_5":0.314134200798558,"p50":0.358129556038561,"p97_5":0.40712531381715},{"w":35.0,"p2_5":0.315915823013478,"p50":0.360160699324569,"p97_5":0.409434338117939},{"w":36.0,"p2_5":0.317746289279788,"p50":0.362247752740515,"p97_5":0.41180666545832},{"w":37.0,"p2_5":0.319571193108393,"p50":0.364328014013139,"p97_5":0.414171783748587},{"w":38.0,"p2_5":0.321373124486432,"p50":0.36638231081644,"p97_5":0.416507129202524}]},"hemoglobin":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":111.460902307684,"p50":125.569279706856,"p97_5":140.864009947325},{"w":12.0,"p2_5":110.407450454461,"p50":124.853500080676,"p97_5":140.357118564551},{"w":13.0,"p2_5":109.334431682522,"p50":124.111517052624,"p97_5":139.807637957493},{"w":14.0,"p2_5":108.247675614183,"p50":123.336485933567,"p97_5":139.197866547227},{"w":15.0,"p2_5":107.158207222747,"p50":122.526315903965,"p97_5":138.514581953756},{"w":16.0,"p2_5":106.083811006614,"p50":121.685217234436,"p97_5":137.751565322066},{"w":17.0,"p2_5":105.056322719767,"p50":120.833248009179,"p97_5":136.922705893277},{"w":18.0,"p2_5":104.108676425006,"p50":120.002133741234,"p97_5":136.064735240844},{"w":19.0,"p2_5":103.271488595496,"p50":119.227112058993,"p97_5":135.223256823404},{"w":20.0,"p2_5":102.565965693137,"p50":118.536476941608,"p97_5":134.438863141339},{"w":21.0,"p2_5":101.982979842299,"p50":117.935729228784,"p97_5":133.736283674612},{"w":22.0,"p2_5":101.493816320068,"p50":117.412017162477,"p97_5":133.120448381399},{"w":23.0,"p2_5":101.069088003555,"p50":116.947315189754,"p97_5":132.584785637158},{"w":24.0,"p2_5":100.696842268725,"p50":116.533480650024,"p97_5":132.125162036006},{"w":25.0,"p2_5":100.379400886662,"p50":116.17706738039,"p97_5":131.753911839606},{"w":26.0,"p2_5":100.12355766531,"p50":115.891374508156,"p97_5":131.494262657474},{"w":27.0,"p2_5":99.9337330873851,"p50":115.689106882463,"p97_5":131.371834947641},{"w":28.0,"p2_5":99.8070695251488,"p50":115.576556356103,"p97_5":131.405824259902},{"w":29.0,"p2_5":99.7337309842429,"p50":115.560906469128,"p97_5":131.622347446174},{"w":30.0,"p2_5":99.6925048426267,"p50":115.643052938365,"p97_5":132.043634439946},{"w":31.0,"p2_5":99.651810047977,"p50":115.813235713338,"p97_5":132.678015874737},{"w":32.0,"p2_5":99.5862848827739,"p50":116.060203799204,"p97_5":133.523906293849},{"w":33.0,"p2_5":99.4724917928192,"p50":116.372636950132,"p97_5":134.581106643937},{"w":34.0,"p2_5":99.2919889970181,"p50":116.735705783191,"p97_5":135.840271029605},{"w":35.0,"p2_5":99.0388087089244,"p50":117.128262421128,"p9

7_5":137.266095860709},{"w":36.0,"p2_5":98.7175570279064,"p50":117.53440368286,"p97_5":138.8
26521968584},{"w":37.0,"p2_5":98.3378171682665,"p50":117.94489747724,"p97_5":140.5049585510
91},{"w":38.0,"p2_5":97.9114885875521,"p50":118.356238697749,"p97_5":142.300503296767}]},"kalc
ij":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":2.19342088790601,"p50":2.30581674144229,"p97_5":2.46
67293877215},{"w":12.0,"p2_5":2.18704291963118,"p50":2.29975481516781,"p97_5":2.46239090296
843},{"w":13.0,"p2_5":2.18005162239935,"p50":2.293019656349,"p97_5":2.45722417500215},{"w":14
.0,"p2_5":2.17263048376679,"p50":2.28580751629678,"p97_5":2.45134545274686},{"w":15.0,"p2_5":
2.16515153170215,"p50":2.27854985945563,"p97_5":2.44517183763978},{"w":16.0,"p2_5":2.157903
18959844,"p50":2.27162167768192,"p97_5":2.4391217554732},{"w":17.0,"p2_5":2.15091931054073,
"p50":2.26512762910764,"p97_5":2.43335019788003},{"w":18.0,"p2_5":2.14387403943918,"p50":2.2
5880282118815,"p97_5":2.42766908259155},{"w":19.0,"p2_5":2.13630548799344,"p50":2.252246374
17176,"p97_5":2.42177089088718},{"w":20.0,"p2_5":2.12787838449693,"p50":2.24517186141984,"p
97_5":2.41542420756577},{"w":21.0,"p2_5":2.11864541095248,"p50":2.2376111951242,"p97_5":2.40
855450102416},{"w":22.0,"p2_5":2.10895879375968,"p50":2.22987681958709,"p97_5":2.401379605
04028},{"w":23.0,"p2_5":2.09935069828594,"p50":2.22246991735897,"p97_5":2.39441084536236},{"
w":24.0,"p2_5":2.09036908302614,"p50":2.2159264095847,"p97_5":2.38831480182275},{"w":25.0,"p
2_5":2.08227558095272,"p50":2.21049184945422,"p97_5":2.38343889757469},{"w":26.0,"p2_5":2.07
496158626808,"p50":2.20611436881448,"p97_5":2.37987890935044},{"w":27.0,"p2_5":2.0680691062
0565,"p50":2.20258463495992,"p97_5":2.37763252951092},{"w":28.0,"p2_5":2.06132097607142,"p5
0":2.19979714982127,"p97_5":2.37678570424606},{"w":29.0,"p2_5":2.05466819548062,"p50":2.1977
9985188024,"p97_5":2.37742469995415},{"w":30.0,"p2_5":2.04825832975998,"p50":2.19679895757
206,"p97_5":2.3797362402128},{"w":31.0,"p2_5":2.04236076980103,"p50":2.19709529997406,"p97_
5":2.38397437550073},{"w":32.0,"p2_5":2.03728666658297,"p50":2.19887255388518,"p97_5":2.3900
385902639},{"w":33.0,"p2_5":2.03337321347635,"p50":2.2022515089353,"p97_5":2.3977042718847
1},{"w":34.0,"p2_5":2.03093176197586,"p50":2.20731142264056,"p97_5":2.40677615969482},{"w":35
.0,"p2_5":2.03013629265691,"p50":2.2140450894121,"p97_5":2.41710413469014},{"w":36.0,"p2_5":2
.03086027704286,"p50":2.22214248755733,"p97_5":2.42818153729849},{"w":37.0,"p2_5":2.0326370
4821702,"p50":2.23111276859353,"p97_5":2.43947758268628},{"w":38.0,"p2_5":2.03480006406884,"
p50":2.24046935608871,"p97_5":2.45068047429455}]},"kalj":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":
3.68552269216833,"p50":4.16755264109417,"p97_5":4.77779812764036},{"w":12.0,"p2_5":3.684764
79283766,"p50":4.16669561602038,"p97_5":4.77681561028653},{"w":13.0,"p2_5":3.6839968572484
8,"p50":4.16582724204464,"p97_5":4.7758200822362},{"w":14.0,"p2_5":3.68320803459858,"p50":4.1
6493524918703,"p97_5":4.77479747684356},{"w":15.0,"p2_5":3.68239423321471,"p50":4.16401501
062389,"p97_5":4.77374248978938},{"w":16.0,"p2_5":3.68155836176352,"p50":4.16306981544672,"
p97_5":4.77265889177955},{"w":17.0,"p2_5":3.68070186866988,"p50":4.16210130152003,"p97_5":4.
77154856050745},{"w":18.0,"p2_5":3.67982344872724,"p50":4.16110799292917,"p97_5":4.77040980
394352},{"w":19.0,"p2_5":3.67892265159948,"p50":4.1600893804385,"p97_5":4.76924203828587},{"
w":20.0,"p2_5":3.67800274935739,"p50":4.15904916407333,"p97_5":4.76804950534632},{"w":21.0,"
p2_5":3.67707092309247,"p50":4.15799546414098,"p97_5":4.76684151447075},{"w":22.0,"p2_5":3.6
7614019619333,"p50":4.15694300736061,"p97_5":4.76563494877914},{"w":23.0,"p2_5":3.67522861
676924,"p50":4.15591220235579,"p97_5":4.76445320528456},{"w":24.0,"p2_5":3.67435701524745,"
p50":4.15492660396786,"p97_5":4.76332328791146},{"w":25.0,"p2_5":3.67354568954634,"p50":4.15
400916488231,"p97_5":4.76227151025616},{"w":26.0,"p2_5":3.67280991232594,"p50":4.153177155
2722,"p97_5":4.76131767132486},{"w":27.0,"p2_5":3.67215784466587,"p50":4.15243980360573,"p9
7_5":4.76047235088985},{"w":28.0,"p2_5":3.6715910331435,"p50":4.15179885873729,"p97_5":4.759
73755388642},{"w":29.0,"p2_5":3.67111033872188,"p50":4.1512552942354,"p97_5":4.759114396440
53},{"w":30.0,"p2_5":3.67071696154148,"p50":4.15081046720704,"p97_5":4.75860443437736},{"w":3
1.0,"p2_5":3.67041128390923,"p50":4.1504648099611,"p97_5":4.75820816330782},{"w":32.0,"p2_5":
3.67018945040825,"p50":4.15021396283028,"p97_5":4.7579205851882},{"w":33.0,"p2_5":3.6700436
4869663,"p50":4.15004909169556,"p97_5":4.75773157233903},{"w":34.0,"p2_5":3.6699633236987,"
p50":4.14995826098164,"p97_5":4.75762744148519},{"w":35.0,"p2_5":3.66993651909348,"p50":4.14
992795059894,"p97_5":4.7575926928204},{"w":36.0,"p2_5":3.66995002430567,"p50":4.1499432221
5942,"p97_5":4.75761020056161},{"w":37.0,"p2_5":3.66998947883281,"p50":4.14998783694884,"p9
7_5":4.75766134819566},{"w":38.0,"p2_5":3.67004132201509,"p50":4.15004646070706,"p97_5":4.75
772855610072}]},"kloridi":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":96.6024138771556,"p50":100.29716
6821625,"p97_5":104.723482450151},{"w":12.0,"p2_5":96.7480509827246,"p50":100.563597540275,
"p97_5":104.837294199743},{"w":13.0,"p2_5":96.9037946837788,"p50":100.85519090881,"p97_5":10
4.998741891337},{"w":14.0,"p2_5":97.0740970023109,"p50":101.17874093654,"p97_5":105.2134851
45939},{"w":15.0,"p2_5":97.2501685827033,"p50":101.523650030187,"p97_5":105.466485275323},{"
w":16.0,"p2_5":97.4178645259413,"p50":101.868568086309,"p97_5":105.729755422781},{"w":17.0,"

p2_5":97.5741001739811,"p50":102.200338958401,"p97_5":105.985208934334},{"w":18.0,"p2_5":97.7248095847205,"p50":102.513246751803,"p97_5":106.224256809653},{"w":19.0,"p2_5":97.8821803356046,"p50":102.805977183122,"p97_5":106.443576744926},{"w":20.0,"p2_5":98.0587939086843,"p50":103.07810964015,"p97_5":106.64166630042},{"w":21.0,"p2_5":98.2540900027066,"p50":103.325259506399,"p97_5":106.816231996853},{"w":22.0,"p2_5":98.4564128082543,"p50":103.537895972909,"p97_5":106.959673009392},{"w":23.0,"p2_5":98.645270013632,"p50":103.704122097468,"p97_5":107.062575394385},{"w":24.0,"p2_5":98.7946518209025,"p50":103.814032861517,"p97_5":107.119594506483},{"w":25.0,"p2_5":98.8823811691569,"p50":103.862912831923,"p97_5":107.130681009964},{"w":26.0,"p2_5":98.9030892348866,"p50":103.856597514612,"p97_5":107.104070830426},{"w":27.0,"p2_5":98.8703564885153,"p50":103.813603489704,"p97_5":107.05875014983},{"w":28.0,"p2_5":98.8088862535587,"p50":103.763421501465,"p97_5":107.025178102366},{"w":29.0,"p2_5":98.7468695693182,"p50":103.737206863847,"p97_5":107.034829651588},{"w":30.0,"p2_5":98.7034843655028,"p50":103.755733050819,"p97_5":107.108285337195},{"w":31.0,"p2_5":98.6816112575167,"p50":103.822265631774,"p97_5":107.248161389485},{"w":32.0,"p2_5":98.6737126750524,"p50":103.926992485756,"p97_5":107.442816235906},{"w":33.0,"p2_5":98.6659554922802,"p50":104.053195131041,"p97_5":107.673069605516},{"w":34.0,"p2_5":98.6452879971059,"p50":104.183542128269,"p97_5":107.918363057864},{"w":35.0,"p2_5":98.6081044589878,"p50":104.306774597389,"p97_5":108.163215827252},{"w":36.0,"p2_5":98.5623771443476,"p50":104.421383807549,"p97_5":108.402134854494},{"w":37.0,"p2_5":98.5164219313527,"p50":104.530814139608,"p97_5":108.637024600444},{"w":38.0,"p2_5":98.4731499029526,"p50":104.639087099985,"p97_5":108.872966817798}]},"kolesterol":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":3.32621391799699,"p50":4.38412441882864,"p97_5":6.14210130733286},{"w":12.0,"p2_5":3.43573021788339,"p50":4.55398001775696,"p97_5":6.43403365262742},{"w":13.0,"p2_5":3.55656376429392,"p50":4.73767462535326,"p97_5":6.74417272650042},{"w":14.0,"p2_5":3.69325706811765,"p50":4.93923402713755,"p97_5":7.07354410626307},{"w":15.0,"p2_5":3.844557207018544,"p50":5.15693608092643,"p97_5":7.41614739134945},{"w":16.0,"p2_5":4.00869135928391,"p50":5.38367507949357,"p97_5":7.75993055311491},{"w":17.0,"p2_5":4.17770007973485,"p50":5.61240302664577,"p97_5":8.09349859686683},{"w":18.0,"p2_5":4.34494499049023,"p50":5.83425857058613,"p97_5":8.4071633108117},{"w":19.0,"p2_5":4.50191306173678,"p50":6.04054398277741,"p97_5":8.69448612600076},{"w":20.0,"p2_5":4.64226006614288,"p50":6.22555607695527,"p97_5":8.95348739516563},{"w":21.0,"p2_5":4.7642711888248,"p50":6.38851462958005,"p97_5":9.186381184370 98},{"w":22.0,"p2_5":4.86797289108892,"p50":6.53065721060886,"p97_5":9.39759770717342},{"w":23.0,"p2_5":4.95462910438324,"p50":6.65371739787808,"p97_5":9.58976376460222},{"w":24.0,"p2_5":5.02700707729286,"p50":6.75903218834868,"p97_5":9.75960229046928},{"w":25.0,"p2_5":5.08723718270692,"p50":6.84667060104059,"p97_5":9.90100141779242},{"w":26.0,"p2_5":5.13680744884815,"p50":6.91722089898534,"p97_5":10.0116045438796},{"w":27.0,"p2_5":5.178115804072062,"p50":6.97403207988097,"p97_5":10.0964838243793},{"w":28.0,"p2_5":5.21691286111641,"p50":7.02515671055165,"p97_5":10.1679724418981},{"w":29.0,"p2_5":5.25757016515246,"p50":7.07742686824516,"p97_5":10.2380812494078},{"w":30.0,"p2_5":5.30273551885988,"p50":7.13569591387897,"p97_5":10.3167206621576},{"w":31.0,"p2_5":5.35334447131105,"p50":7.2025084017114,"p97_5":10.4104376771023},{"w":32.0,"p2_5":5.40709311569685,"p50":7.2759340364737,"p97_5":10.5190467502167},{"w":33.0,"p2_5":5.46006506649949,"p50":7.35188857572058,"p97_5":10.6393071324306},{"w":34.0,"p2_5":5.50924697672773,"p50":7.42737419467071,"p97_5":10.7693263081015},{"w":35.0,"p2_5":5.55463839308718,"p50":7.50312379358044,"p97_5":10.9119893007224},{"w":36.0,"p2_5":5.59603745194227,"p50":7.57956240909092,"p97_5":11.0698023666025},{"w":37.0,"p2_5":5.63347085340767,"p50":7.65630151502038,"p97_5":11.2416840809889},{"w":38.0,"p2_5":5.66779113111411,"p50":7.73278940374542,"p97_5":11.4233711914226}]},"kreatinin":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":36.7998305812785,"p50":48.498721497619,"p97_5":63.5905721105554},{"w":12.0,"p2_5":36.8370482073633,"p50":48.6348640639242,"p97_5":63.8792609043808},{"w":13.0,"p2_5":36.881245441086,"p50":48.781148863262,"p97_5":64.1828077318586},{"w":14.0,"p2_5":36.9410075394906,"p50":48.9490186514147,"p97_5":64.5163892768975},{"w":15.0,"p2_5":37.0155548953212,"p50":49.1375691497495,"p97_5":64.8789879525143},{"w":16.0,"p2_5":37.0953671458662,"p50":49.3342647771972,"p97_5":65.2541943183942},{"w":17.0,"p2_5":37.1730896653263,"p50":49.5293620115731,"p97_5":65.6291808215022},{"w":18.0,"p2_5":37.2362635360516,"p50":49.7062295288327,"p97_5":65.9818830038077},{"w":19.0,"p2_5":37.2675888782867,"p50":49.8416348260002,"p97_5":66.2812961839249},{"w":20.0,"p2_5":37.2483997694583,"p50":49.9103367386006,"p97_5":66.4935111220185},{"w":21.0,"p2_5":37.1656370123658,"p50":49.894426009643,"p97_5":66.5941529075606},{"w":22.0,"p2_5":37.0118255373149,"p50":49.7833618066221,"p97_5":66.5685133604413},{"w":23.0,"p2_5":36.7873139697119,"p50":49.5770593337028,"p97_5":66.4157748059341},{"w":24.0,"p2_5":36.5035611778135,"p50":49.2904288557738,"p97_5":66.1552312453411},{"w":25.0,"p2_5":36.1843801306141,"p50":48.955206342086,"p97_5":65.8289401916624},{"w":26.0,"p2_5":35.8700562306591,"p50":48.625704929215

3,"p97_5":65.5096899657187},{"w":27.0,"p2_5":35.6071773449658,"p50":48.3652291730023,"p97_5"
:65.2829594494668},{"w":28.0,"p2_5":35.4246996873308,"p50":48.2135958667774,"p97_5":65.2031
22614899},{"w":29.0,"p2_5":35.3337570279383,"p50":48.1866415837272,"p97_5":65.292486100391
7},{"w":30.0,"p2_5":35.3298325369581,"p50":48.2789504645978,"p97_5":65.5446846295485},{"w":31
.0,"p2_5":35.3975505259798,"p50":48.4701998343579,"p97_5":65.933033832047},{"w":32.0,"p2_5":3
5.5238983030681,"p50":48.7431484292247,"p97_5":66.4348466910759},{"w":33.0,"p2_5":35.709075
0263722,"p50":49.09858388337,"p97_5":67.051885003712},{"w":34.0,"p2_5":35.9590483250354,"p5
0":49.5452527430392,"p97_5":67.796821071622},{"w":35.0,"p2_5":36.2709687678197,"p50":50.0798
044788849,"p97_5":68.6658466176972},{"w":36.0,"p2_5":36.6312179996219,"p50":50.68396317891
54,"p97_5":69.634620518389},{"w":37.0,"p2_5":37.0239079141934,"p50":51.3361541422091,"p97_5"
:70.6740670098368},{"w":38.0,"p2_5":37.4357093554196,"p50":52.0181777739673,"p97_5":71.7595
334836676}]},"ldl-
kolesterol":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":1.18130494715849,"p50":2.08215418168975,"p97
_5":3.32003772640125},{"w":12.0,"p2_5":1.24293808472318,"p50":2.20515573537046,"p97_5":3.552
09284731031},{"w":13.0,"p2_5":1.31274725399136,"p50":2.33893133524463,"p97_5":3.8017905860
9238},{"w":14.0,"p2_5":1.39272752457591,"p50":2.48387675831115,"p97_5":4.06642534575572},{"w
":15.0,"p2_5":1.48270983477295,"p50":2.63723423839791,"p97_5":4.33846509427988},{"w":16.0,"p2
_5":1.58075366175421,"p50":2.79413741677531,"p97_5":4.60769275337028},{"w":17.0,"p2_5":1.685
09840181487,"p50":2.9506323977442,"p97_5":4.86560119922884},{"w":18.0,"p2_5":1.791990117173
12,"p50":3.10227711885795,"p97_5":5.10622053299752},{"w":19.0,"p2_5":1.8969050876543,"p50":3.
2452190551525,"p97_5":5.32731703138636},{"w":20.0,"p2_5":1.99649752456007,"p50":3.37773006
605399,"p97_5":5.53100520834195},{"w":21.0,"p2_5":2.08968874051247,"p50":3.50068288974526,"
p97_5":5.7224158882003},{"w":22.0,"p2_5":2.17506599983697,"p50":3.61417320978643,"p97_5":5.9
0516409345906},{"w":23.0,"p2_5":2.25072611814777,"p50":3.71652185053981,"p97_5":6.078302002
51757},{"w":24.0,"p2_5":2.31519012134149,"p50":3.804662870953,"p97_5":6.23483037162568},{"w":
25.0,"p2_5":2.36691022647369,"p50":3.8751346096428,"p97_5":6.3660895583665},{"w":26.0,"p2_5":
2.40538886669454,"p50":3.92625332398909,"p97_5":6.4666174222976},{"w":27.0,"p2_5":2.4325729
9521199,"p50":3.96024286669611,"p97_5":6.53817617108284},{"w":28.0,"p2_5":2.4539017283521,"p
50":3.98463734841492,"p97_5":6.5920779095654},{"w":29.0,"p2_5":2.47409220520529,"p50":4.0062
7345317701,"p97_5":6.64001625618},{"w":30.0,"p2_5":2.49609808021224,"p50":4.02945685922862,
"p97_5":6.69022515064501},{"w":31.0,"p2_5":2.52096921562488,"p50":4.0555448927092,"p97_5":6.
74611422882343},{"w":32.0,"p2_5":2.54796602316051,"p50":4.08331807141734,"p97_5":6.80727402
816259},{"w":33.0,"p2_5":2.57549053285124,"p50":4.11044584244711,"p97_5":6.87134605432284},{
"w":34.0,"p2_5":2.60213509669177,"p50":4.13541360074924,"p97_5":6.93753200129413},{"w":35.0,"
p2_5":2.62751178478722,"p50":4.15906853352554,"p97_5":7.0097783148365},{"w":36.0,"p2_5":2.65
104410625912,"p50":4.18210322778482,"p97_5":7.09171481325263},{"w":37.0,"p2_5":2.672617193
78525,"p50":4.20472412025805,"p97_5":7.18378528270865},{"w":38.0,"p2_5":2.69281705020907,"p
50":4.22692125385647,"p97_5":7.28338449408434}]},"ld":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":101
.573181355218,"p50":138.200446522528,"p97_5":186.962825597933},{"w":12.0,"p2_5":101.7343626
35893,"p50":139.087665702164,"p97_5":187.337299724779},{"w":13.0,"p2_5":101.835294371544,"p
50":139.953364322811,"p97_5":187.677886911709},{"w":14.0,"p2_5":101.863301068052,"p50":140.7
90578984718,"p97_5":187.972081133938},{"w":15.0,"p2_5":101.820828586566,"p50":141.595826740
969,"p97_5":188.229657364601},{"w":16.0,"p2_5":101.724428138052,"p50":142.367090708645,"p97
_5":188.473236410178},{"w":17.0,"p2_5":101.601445811394,"p50":143.107269060672,"p97_5":188.7
31422737702},{"w":18.0,"p2_5":101.487303070242,"p50":143.826499045884,"p97_5":189.03720658
7532},{"w":19.0,"p2_5":101.420834463696,"p50":144.540031578266,"p97_5":189.424589966349},{"w
":20.0,"p2_5":101.438536472949,"p50":145.26416182613,"p97_5":189.923776757355},{"w":21.0,"p2_
5":101.56756339471,"p50":146.009093939145,"p97_5":190.552885239194},{"w":22.0,"p2_5":101.825
9550162,"p50":146.777890202248,"p97_5":191.319282904398},{"w":23.0,"p2_5":102.227066937085,
"p50":147.570986973321,"p97_5":192.227395797627},{"w":24.0,"p2_5":102.788512700516,"p50":148
.394613683721,"p97_5":193.29263169155},{"w":25.0,"p2_5":103.54957599821,"p50":149.273047210
733,"p97_5":194.565374111114},{"w":26.0,"p2_5":104.552902794557,"p50":150.237859992061,"p97_
5":196.10970097885},{"w":27.0,"p2_5":105.824907393747,"p50":151.316965658403,"p97_5":197.981
614862062},{"w":28.0,"p2_5":107.357552608872,"p50":152.524421241739,"p97_5":200.2070503842
21},{"w":29.0,"p2_5":109.115936370781,"p50":153.863188076206,"p97_5":202.787500196975},{"w":3
0.0,"p2_5":111.051249093567,"p50":155.328970606251,"p97_5":205.708312448092},{"w":31.0,"p2_5
":113.112611881277,"p50":156.912175148688,"p97_5":208.944410826858},{"w":32.0,"p2_5":115.254
913423589,"p50":158.596425424588,"p97_5":212.463485986531},{"w":33.0,"p2_5":117.44591401087
2,"p50":160.362244318528,"p97_5":216.237789340014},{"w":34.0,"p2_5":119.666875905694,"p50":1
62.193102131664,"p97_5":220.253379669231},{"w":35.0,"p2_5":121.909701016328,"p50":164.07983

3616144,"p97_5":224.513140480423},{"w":36.0,"p2_5":124.163269480212,"p50":166.008328287086,
"p97_5":229.015008028296},{"w":37.0,"p2_5":126.416609264548,"p50":167.96397549551,"p97_5":23
3.757043782909},{"w":38.0,"p2_5":128.663708357867,"p50":169.937749192365,"p97_5":238.744616
417942}]},"leukociti":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":5.65418371623888,"p50":8.53032695584
724,"p97_5":13.632030763232},{"w":12.0,"p2_5":5.69202165814374,"p50":8.58843548693383,"p97_
5":13.618031889048},{"w":13.0,"p2_5":5.72709054473804,"p50":8.64693048391163,"p97_5":13.6138
94866108},{"w":14.0,"p2_5":5.75862891727794,"p50":8.70580844520128,"p97_5":13.620992370533
8},{"w":15.0,"p2_5":5.78711675124686,"p50":8.76506461990515,"p97_5":13.6382429714479},{"w":16
.0,"p2_5":5.81428844624786,"p50":8.82469326987661,"p97_5":13.6623199483395},{"w":17.0,"p2_5":
5.84209668724901,"p50":8.88468957943769,"p97_5":13.6907165442244},{"w":18.0,"p2_5":5.871763
0493895,"p50":8.9450503515592,"p97_5":13.7236551133412},{"w":19.0,"p2_5":5.9039176923137,"p
50":9.00577122062612,"p97_5":13.7620501459529},{"w":20.0,"p2_5":5.93874792844361,"p50":9.066
84450995773,"p97_5":13.8061296903495},{"w":21.0,"p2_5":5.97574909034929,"p50":9.1282598934
8427,"p97_5":13.8562266768204},{"w":22.0,"p2_5":6.01411042009948,"p50":9.19000799805204,"p9
7_5":13.9125262228657},{"w":23.0,"p2_5":6.05292745297303,"p50":9.25208259109887,"p97_5":13.9
752924100231},{"w":24.0,"p2_5":6.09135131552859,"p50":9.31448182850902,"p97_5":14.04529121
78804},{"w":25.0,"p2_5":6.12881443046713,"p50":9.37720707982865,"p97_5":14.1239547920736},{"
w":26.0,"p2_5":6.16554421286202,"p50":9.44026406310961,"p97_5":14.2128718482322},{"w":27.0,"
p2_5":6.20245246191233,"p50":9.50366260505413,"p97_5":14.3135226994118},{"w":28.0,"p2_5":6.2
4038986065879,"p50":9.56741412200006,"p97_5":14.4270716880182},{"w":29.0,"p2_5":6.28028832
106361,"p50":9.6315265768292,"p97_5":14.5530211851418},{"w":30.0,"p2_5":6.32278163791898,"p
50":9.69600333760733,"p97_5":14.6892770906395},{"w":31.0,"p2_5":6.36774439992938,"p50":9.760
84455058583,"p97_5":14.8328947223837},{"w":32.0,"p2_5":6.41397063324444,"p50":9.8260526363
2223,"p97_5":14.9819509690463},{"w":33.0,"p2_5":6.45999642440918,"p50":9.89163395923965,"p9
7_5":15.134685847023},{"w":34.0,"p2_5":6.5046655505205,"p50":9.95759863242063,"p97_5":15.289
4618168233},{"w":35.0,"p2_5":6.54749324574199,"p50":10.0239591996527,"p97_5":15.4452919765
443},{"w":36.0,"p2_5":6.58849229689284,"p50":10.0907276171138,"p97_5":15.602230361843},{"w":3
7.0,"p2_5":6.62810138392162,"p50":10.1579175037838,"p97_5":15.7608376969274},{"w":38.0,"p2_5
":6.66700804505214,"p50":10.2255434250916,"p97_5":15.92173064126}]},"limfociti":{"hasLow":true,"
rows":[{"w":11.0,"p2_5":1.0154710393902,"p50":1.64563378638035,"p97_5":2.7004792069247},{"w":
12.0,"p2_5":1.02153349385303,"p50":1.65011191832903,"p97_5":2.72009909132838},{"w":13.0,"p2_
5":1.02789572609958,"p50":1.6546017221026,"p97_5":2.73963338229825},{"w":14.0,"p2_5":1.03450
422451958,"p50":1.65910302211132,"p97_5":2.75880114746828},{"w":15.0,"p2_5":1.0411780550758
9,"p50":1.66361531663272,"p97_5":2.7771328380799},{"w":16.0,"p2_5":1.04766112634725,"p50":1.6
6813769725271,"p97_5":2.79409272708403},{"w":17.0,"p2_5":1.05373279928347,"p50":1.67266906
620542,"p97_5":2.80913581625858},{"w":18.0,"p2_5":1.05928113824804,"p50":1.67720804047665,"
p97_5":2.8215089475294},{"w":19.0,"p2_5":1.06426845600815,"p50":1.68175309710622,"p97_5":2.8
3045182137761},{"w":20.0,"p2_5":1.06869188387943,"p50":1.68630276510903,"p97_5":2.83547100
557438},{"w":21.0,"p2_5":1.07256403741999,"p50":1.6908558280123,"p97_5":2.83655266558765},{"
w":22.0,"p2_5":1.07590482137203,"p50":1.69541113824913,"p97_5":2.83390274309044},{"w":23.0,"p
2_5":1.07863525956917,"p50":1.6999675541314,"p97_5":2.82819579480147},{"w":24.0,"p2_5":1.080
47526582352,"p50":1.70452394398717,"p97_5":2.82083222531696},{"w":25.0,"p2_5":1.08111775878
02,"p50":1.70907926067151,"p97_5":2.81324278595341},{"w":26.0,"p2_5":1.08032417955997,"p50":
1.71363345434553,"p97_5":2.80670249547545},{"w":27.0,"p2_5":1.07791891224235,"p50":1.718187
93790266,"p97_5":2.80230675575101},{"w":28.0,"p2_5":1.07374159794322,"p50":1.7227454965741
3,"p97_5":2.80092012390309},{"w":29.0,"p2_5":1.0680024708936,"p50":1.72730916954878,"p97_5":
2.80245255735366},{"w":30.0,"p2_5":1.06118090123678,"p50":1.73188183108263,"p97_5":2.806479
65569273},{"w":31.0,"p2_5":1.05380385057624,"p50":1.73646612160481,"p97_5":2.8129720490255
9},{"w":32.0,"p2_5":1.04616727996358,"p50":1.7410647065155,"p97_5":2.82278117635962},{"w":33.
0,"p2_5":1.03842415792911,"p50":1.74567964414578,"p97_5":2.83676304434475},{"w":34.0,"p2_5":
1.03053742322947,"p50":1.75031209104221,"p97_5":2.85558373332242},{"w":35.0,"p2_5":1.022180
65999678,"p50":1.75496215226631,"p97_5":2.87980344444756},{"w":36.0,"p2_5":1.0128653519246
5,"p50":1.75962883275494,"p97_5":2.9098043043572 9},{"w":37.0,"p2_5":1.00237491422837,"p50":1.
76431064036904,"p97_5":2.94511659105365},{"w":38.0,"p2_5":0.990877220792425,"p50":1.7690061
4615139,"p97_5":2.98439317335916}]},"mchc":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":315.30233820
902,"p50":327.925811622435,"p97_5":339.138493556593},{"w":12.0,"p2_5":315.377280779102,"p50"
:328.268920304162,"p97_5":339.950270939401},{"w":13.0,"p2_5":315.465708701626,"p50":328.612
583647277,"p97_5":340.779401400669},{"w":14.0,"p2_5":315.568612802334,"p50":328.9465201731
98,"p97_5":341.603339100217},{"w":15.0,"p2_5":315.673268156678,"p50":329.249638938006,"p97_
5":342.385816717876},{"w":16.0,"p2_5":315.762204962231,"p50":329.498186931806,"p97_5":343.08

6175966869},{"w":17.0,"p2_5":315.832412168134,"p50":329.681858745299,"p97_5":343.678599368829},{"w":18.0,"p2_5":315.889969304612,"p50":329.804811475514,"p97_5":344.159357579191},{"w":19.0,"p2_5":315.945656494311,"p50":329.879379405513,"p97_5":344.537188221797},{"w":20.0,"p2_5":316.007092795641,"p50":329.918476190634,"p97_5":344.823259307028},{"w":21.0,"p2_5":316.062509438629,"p50":329.926461495205,"p97_5":345.026908525889},{"w":22.0,"p2_5":316.091694271621,"p50":329.901169099724,"p97_5":345.153342759863},{"w":23.0,"p2_5":316.071840527286,"p50":329.837246564415,"p97_5":345.206286700569},{"w":24.0,"p2_5":315.980423876391,"p50":329.729462610443,"p97_5":345.192170019453},{"w":25.0,"p2_5":315.797014629544,"p50":329.573993243703,"p97_5":345.120090893747},{"w":26.0,"p2_5":315.513146824468,"p50":329.371419809322,"p97_5":344.996266219842},{"w":27.0,"p2_5":315.131441267075,"p50":329.126417302412,"p97_5":344.823151949834},{"w":28.0,"p2_5":314.653852903513,"p50":328.844402574566,"p97_5":344.604608068532},{"w":29.0,"p2_5":314.077830667318,"p50":328.532542735848,"p97_5":344.353790778703},{"w":30.0,"p2_5":313.399028795703,"p50":328.200328779368,"p97_5":344.091163948321},{"w":31.0,"p2_5":312.613860710725,"p50":327.858917372533,"p97_5":343.838437098266},{"w":32.0,"p2_5":311.718341706908,"p50":327.517481435328,"p97_5":343.607608951198},{"w":33.0,"p2_5":310.700064942096,"p50":327.177788182049,"p97_5":343.40241017638},{"w":34.0,"p2_5":309.538756314361,"p50":326.836000101187,"p97_5":343.220268396466},{"w":35.0,"p2_5":308.211081276097,"p50":326.488474464392,"p97_5":343.05589390439},{"w":36.0,"p2_5":306.695296415629,"p50":326.138803792196,"p97_5":342.911882896704},{"w":37.0,"p2_5":304.967353727071,"p50":325.791550881285,"p97_5":342.789012798187},{"w":38.0,"p2_5":302.995465665755,"p50":325.448198610746,"p97_5":342.681092020188}]},"mch":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":25.6559276449696,"p50":29.3564401997578,"p97_5":31.5941778440433},{"w":12.0,"p2_5":25.70560449969,"p50":29.4466141743608,"p97_5":31.7018165510456},{"w":13.0,"p2_5":25.7732789620633,"p50":29.5371007803495,"p97_5":31.8033326128164},{"w":14.0,"p2_5":25.86622573081,"p50":29.6271339791738,"p97_5":31.8950606852689},{"w":15.0,"p2_5":25.9819899731288,"p50":29.7147244053156,"p97_5":31.9750496325155},{"w":16.0,"p2_5":26.1092768138443,"p50":29.7972131000165,"p97_5":32.0435563043732},{"w":17.0,"p2_5":26.2375564000873,"p50":29.8728038462554,"p97_5":32.1018120511758},{"w":18.0,"p2_5":26.3599011918594,"p50":29.9412795036163,"p97_5":32.1520314581232},{"w":19.0,"p2_5":26.4714740648229,"p50":30.0033058679696,"p97_5":32.1969902641818},{"w":20.0,"p2_5":26.5682932727044,"p50":30.0594685369111,"p97_5":32.2391111417035},{"w":21.0,"p2_5":26.6476207933297,"p50":30.1090802493946,"p97_5":32.2785851248287},{"w":22.0,"p2_5":26.7053618960362,"p50":30.1493389331495,"p97_5":32.313134342794},{"w":23.0,"p2_5":26.7361997918554,"p50":30.1764479984975,"p97_5":32.3395231578608},{"w":24.0,"p2_5":26.7348911407232,"p50":30.1874128251709,"p97_5":32.3555775399698},{"w":25.0,"p2_5":26.6972262148579,"p50":30.1806716681348,"p97_5":32.3606721998384},{"w":26.0,"p2_5":26.6227666971463,"p50":30.1563923381146,"p97_5":32.3550587882897},{"w":27.0,"p2_5":26.5151161813399,"p50":30.1166411278261,"p97_5":32.3400278392826},{"w":28.0,"p2_5":26.3791837437842,"p50":30.0652610154141,"p97_5":32.3188385415627},{"w":29.0,"p2_5":26.2172609352715,"p50":30.0058902693161,"p97_5":32.2954105157667},{"w":30.0,"p2_5":26.0297791144541,"p50":29.9418248696582,"p97_5":32.2737958503333},{"w":31.0,"p2_5":25.8170128711728,"p50":29.8760967870179,"p97_5":32.2576441344205},{"w":32.0,"p2_5":25.5805547878927,"p50":29.8110228168573,"p97_5":32.249108113984},{"w":33.0,"p2_5":25.3216513979828,"p50":29.7476422613398,"p97_5":32.2487492941565},{"w":34.0,"p2_5":25.04106440174,"p50":29.6854899741031,"p97_5":32.2553529872164},{"w":35.0,"p2_5":24.7401157676099,"p50":29.6230161498895,"p97_5":32.2662380171092},{"w":36.0,"p2_5":24.4227252160959,"p50":29.560369409259,"p97_5":32.2804435171408},{"w":37.0,"p2_5":24.093130727863,"p50":29.4980797975856,"p97_5":32.2976661719235},{"w":38.0,"p2_5":23.7550253156736,"p50":29.4363934714456,"p97_5":32.3175817474235}]},"mcv":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":80.0478516084975,"p50":89.2389445995143,"p97_5":95.7979363624096},{"w":12.0,"p2_5":80.2815088343262,"p50":89.3824673835587,"p97_5":95.8976859133261},{"w":13.0,"p2_5":80.5473352852276,"p50":89.5299156750593,"p97_5":95.9884743896984},{"w":14.0,"p2_5":80.8557232661748,"p50":89.6843670354486,"p97_5":96.0693427246293},{"w":15.0,"p2_5":81.1961299101462,"p50":89.8467525486448,"p97_5":96.1460062410104},{"w":16.0,"p2_5":81.5400641642134,"p50":90.0151900176024,"p97_5":96.229563690383},{"w":17.0,"p2_5":81.8614754796802,"p50":90.1862066325015,"p97_5":96.3288064952242},{"w":18.0,"p2_5":82.147586198398,"p50":90.3566089505221,"p97_5":96.4468093047212},{"w":19.0,"p2_5":82.3915663214641,"p50":90.5235661780903,"p97_5":96.5841132336617},{"w":20.0,"p2_5":82.5884016444431,"p50":90.6841494750866,"p97_5":96.7398034499329},{"w":21.0,"p2_5":82.7407316350652,"p50":90.8343189406122,"p97_5":96.9065610454685},{"w":22.0,"p2_5":82.8494502601353,"p50":90.96687441177,"p97_5":97.0723269940595},{"w":23.0,"p2_5":82.9108043719364,"p50":91.0729246396163,"p97_5":97.2242853078064},{"w":24.0,"p2_5":82.9172658717995,"p50":91.1449095257679,"p97_5":97.3532171795523},{"w":25.0,"p2_5":82.8631786617807,"p50":91.1789399555213,"p97_5":97.4537476641397},{"w":26.0,"p2_5":82.7474385092007,"p50":91.

1756041960068,"p97_5":97.5257673987923},{"w":27.0,"p2_5":82.5742313971856,"p50":91.1399583
070307,"p97_5":97.5748031597229},{"w":28.0,"p2_5":82.351875671685,"p50":91.0803543849221,"p
97_5":97.6104050002793},{"w":29.0,"p2_5":82.0874513756844,"p50":91.003447970822,"p97_5":97.6
389277804974},{"w":30.0,"p2_5":81.7861557833184,"p50":90.9139639932745,"p97_5":97.66375354
37975},{"w":31.0,"p2_5":81.4517070545878,"p50":90.8155147329796,"p97_5":97.6871644908615},{"
w":32.0,"p2_5":81.0866328562646,"p50":90.7114651923725,"p97_5":97.7122040180644},{"w":33.0,"p
2_5":80.6926706181416,"p50":90.6054806562787,"p97_5":97.7422375523643},{"w":34.0,"p2_5":80.2
691410910927,"p50":90.4998477920946,"p97_5":97.7789597447153},{"w":35.0,"p2_5":79.811534161
2062,"p50":90.3936795481092,"p97_5":97.8207607554825},{"w":36.0,"p2_5":79.3161762436489,"p5
0":90.2863864085532,"p97_5":97.8666853997254},{"w":37.0,"p2_5":78.7824809758698,"p50":90.177
4754018461,"p97_5":97.9155812818365},{"w":38.0,"p2_5":78.2137802472865,"p50":90.0667705884
406,"p97_5":97.9661515235623}]},"mpv":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":6.75263443105995,"
p50":8.40230995609856,"p97_5":10.4985818256885},{"w":12.0,"p2_5":6.79951908735922,"p50":8.46
064858207239,"p97_5":10.5714752135289},{"w":13.0,"p2_5":6.84669100218642,"p50":8.519344644
12749,"p97_5":10.6448152133088},{"w":14.0,"p2_5":6.89402762079707,"p50":8.57824564726944,"p
97_5":10.7184112844287},{"w":15.0,"p2_5":6.9413469175344,"p50":8.63712509678662,"p97_5":10.7
919804245625},{"w":16.0,"p2_5":6.9884521176239,"p50":8.69573814562509,"p97_5":10.8652167003
604},{"w":17.0,"p2_5":7.0351825674374,"p50":8.75388489231034,"p97_5":10.9378703374152},{"w":1
8.0,"p2_5":7.08140118045394,"p50":8.81139475994359,"p97_5":11.0097282020128},{"w":19.0,"p2_5"
:7.12700299034954,"p50":8.86813713882011,"p97_5":11.0806270989509},{"w":20.0,"p2_5":7.171900
11890778,"p50":8.92400268198501,"p97_5":11.1504304005688},{"w":21.0,"p2_5":7.21593737660327
,"p50":8.97879828695248,"p97_5":11.2188968277115},{"w":22.0,"p2_5":7.25881465725298,"p50":9.0
3215053129083,"p97_5":11.2855597936931},{"w":23.0,"p2_5":7.30015340905104,"p50":9.083588382
59934,"p97_5":11.3498307493852},{"w":24.0,"p2_5":7.33963737580348,"p50":9.1327183229711,"p97
_5":11.4112179990557},{"w":25.0,"p2_5":7.37716483082583,"p50":9.17941377378819,"p97_5":11.46
95633842953},{"w":26.0,"p2_5":7.41293313592903,"p50":9.2239203125546,"p97_5":11.52517375114
19},{"w":27.0,"p2_5":7.44744429510125,"p50":9.26686258334827,"p97_5":11.5788295846048},{"w":2
8.0,"p2_5":7.48141226179455,"p50":9.30912895918268,"p97_5":11.6316408957194},{"w":29.0,"p2_5
":7.51548347445246,"p50":9.35152380407686,"p97_5":11.6846127273269},{"w":30.0,"p2_5":7.55011
993476761,"p50":9.39462198721133,"p97_5":11.7384633713213},{"w":31.0,"p2_5":7.5855553797003
7,"p50":9.43871434772589,"p97_5":11.7935562275916},{"w":32.0,"p2_5":7.62183926874883,"p50":9.
48386242812479,"p97_5":11.8499681927318},{"w":33.0,"p2_5":7.65897978930011,"p50":9.53007641
598223,"p97_5":11.9077119959892},{"w":34.0,"p2_5":7.6969744894815,"p50":9.57735326043047,"p9
7_5":11.9667838253425},{"w":35.0,"p2_5":7.73578230339488,"p50":9.62564186313032,"p97_5":12.0
271198340521},{"w":36.0,"p2_5":7.7752799616305,"p50":9.67478883982866,"p97_5":12.0885283704
009},{"w":37.0,"p2_5":7.81531493615478,"p50":9.72460439973671,"p97_5":12.1507722931578},{"w":
38.0,"p2_5":7.85574173099896,"p50":9.77490750207111,"p97_5":12.213625394115}]},"magnezij":{"h
asLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":0.67197953094708,"p50":0.756971836726034,"p97_5":0.851076
146947908},{"w":12.0,"p2_5":0.671509573658722,"p50":0.755853437019107,"p97_5":0.84917811868
3022},{"w":13.0,"p2_5":0.670837634679309,"p50":0.75473595630466,"p97_5":0.847529999941391},{
"w":14.0,"p2_5":0.669880011569122,"p50":0.753618429487179,"p97_5":0.846231431384831},{"w":15
.0,"p2_5":0.668602273633465,"p50":0.752500797288908,"p97_5":0.845324333128156},{"w":16.0,"p2
_5":0.667015681722575,"p50":0.751383969515875,"p97_5":0.844797762814062},{"w":17.0,"p2_5":0.
665137474488918,"p50":0.750268816281737,"p97_5":0.844634193908921},{"w":18.0,"p2_5":0.6630
42697558209,"p50":0.749156066529009,"p97_5":0.844745226021555},{"w":19.0,"p2_5":0.66083815
1634285,"p50":0.74804637573417,"p97_5":0.845002603154784},{"w":20.0,"p2_5":0.6586423330515
29,"p50":0.746940318077633,"p97_5":0.845261996227168},{"w":21.0,"p2_5":0.656606752716814,"p
50":0.745838237279312,"p97_5":0.845335726218439},{"w":22.0,"p2_5":0.654894974734478,"p50":0.
744740942061694,"p97_5":0.845020216736985},{"w":23.0,"p2_5":0.653614471631591,"p50":0.7436
49711652657,"p97_5":0.844182017269555},{"w":24.0,"p2_5":0.652757365228701,"p50":0.742565821
615344,"p97_5":0.842832472973192},{"w":25.0,"p2_5":0.652295034874304,"p50":0.7414894363542
36,"p97_5":0.84100796827913},{"w":26.0,"p2_5":0.652152496931309,"p50":0.740420316645727,"p9
7_5":0.838802944849952},{"w":27.0,"p2_5":0.652213055277736,"p50":0.7393587558984 8,"p97_5":0.
836365066403403},{"w":28.0,"p2_5":0.652366233685069,"p50":0.738306544580192,"p97_5":0.8338
366971264},{"w":29.0,"p2_5":0.652535216966782,"p50":0.737265920158458,"p97_5":0.8313183215
017},{"w":30.0,"p2_5":0.652660829043097,"p50":0.736238126780008,"p97_5":0.828885467558889},{
"w":31.0,"p2_5":0.652696592476031,"p50":0.73522269303224,"p97_5":0.826593520944547},{"w":32.
0,"p2_5":0.652642059140515,"p50":0.734218339669665,"p97_5":0.824439299855512},{"w":33.0,"p2
_5":0.65250749319902,"p50":0.733223226286839,"p97_5":0.822405410033373},{"w":34.0,"p2_5":0.6
52317226859575,"p50":0.732235072569768,"p97_5":0.820456537942413},{"w":35.0,"p2_5":0.65212

4367228044,"p50":0.731251383007436,"p97_5":0.818522170402721},{"w":36.0,"p2_5":0.651982513
834939,"p50":0.730270232280177,"p97_5":0.816532944105561},{"w":37.0,"p2_5":0.6519075150047
01,"p50":0.729290530669169,"p97_5":0.814467600605264},{"w":38.0,"p2_5":0.651877675467201,"p
50":0.728311961450372,"p97_5":0.81235217084003}]},"monociti":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2
_5":0.303800519235162,"p50":0.525182421238596,"p97_5":0.887827933053665},{"w":12.0,"p2_5":0.
306076446247966,"p50":0.525030057741474,"p97_5":0.881257663290991},{"w":13.0,"p2_5":0.3083
21327208864,"p50":0.525127491894206,"p97_5":0.875654924577519},{"w":14.0,"p2_5":0.31061654
4157182,"p50":0.525834729704615,"p97_5":0.871937522399992},{"w":15.0,"p2_5":0.313026272942
754,"p50":0.527454649525834,"p97_5":0.870875333184892},{"w":16.0,"p2_5":0.315557997032817,"
p50":0.530178166014016,"p97_5":0.873026092847054},{"w":17.0,"p2_5":0.318218252972776,"p50":
0.534177801235623,"p97_5":0.878897732726128},{"w":18.0,"p2_5":0.321118882453514,"p50":0.539
577112482096,"p97_5":0.888588132248985},{"w":19.0,"p2_5":0.32439013075854,"p50":0.546422486
840464,"p97_5":0.901917855303943},{"w":20.0,"p2_5":0.328108984502024,"p50":0.5546614069171
41,"p97_5":0.918536748021577},{"w":21.0,"p2_5":0.332326126984115,"p50":0.56413607760677,"p9
7_5":0.93782616922202},{"w":22.0,"p2_5":0.337058435437755,"p50":0.574598259968364,"p97_5":0.
95895764752753},{"w":23.0,"p2_5":0.342253948858536,"p50":0.585759827448217,"p97_5":0.981143
681909431},{"w":24.0,"p2_5":0.347767237917047,"p50":0.597360275083631,"p97_5":1.0039257848
4483},{"w":25.0,"p2_5":0.353472279716293,"p50":0.609195323931482,"p97_5":1.02697542088775},{
"w":26.0,"p2_5":0.359242947744111,"p50":0.621138942862873,"p97_5":1.05021910371134},{"w":27.
0,"p2_5":0.364943244725826,"p50":0.63313696518989,"p97_5":1.07384738757053},{"w":28.0,"p2_5"
:0.370464252635575,"p50":0.645161413388926,"p97_5":1.09806951104258},{"w":29.0,"p2_5":0.3758
74910951434,"p50":0.657144282016926,"p97_5":1.12248292439218},{"w":30.0,"p2_5":0.381313265
047461,"p50":0.668925886764754,"p97_5":1.14618524191219},{"w":31.0,"p2_5":0.38690225088553
4,"p50":0.680266821756614,"p97_5":1.16803909997813},{"w":32.0,"p2_5":0.392868587120312,"p50"
:0.691009740868721,"p97_5":1.18688329051837},{"w":33.0,"p2_5":0.399513794670877,"p50":0.701
090118811804,"p97_5":1.20166845476623},{"w":34.0,"p2_5":0.407041145724968,"p50":0.710532789
097348,"p97_5":1.21195426234325},{"w":35.0,"p2_5":0.415375419943566,"p50":0.719432298552205
,"p97_5":1.21834345793261},{"w":36.0,"p2_5":0.424378032941995,"p50":0.727867848341967,"p97_
5":1.22157734061352},{"w":37.0,"p2_5":0.433921843127711,"p50":0.73600455745054,"p97_5":1.222
63185362085},{"w":38.0,"p2_5":0.44388587511232,"p50":0.744072303401882,"p97_5":1.2226368906
8223}]},"natrij":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":132.231378905197,"p50":135.451343212029,"
p97_5":138.621485573004},{"w":12.0,"p2_5":132.331834326069,"p50":135.506969127877,"p97_5":1
38.633669030412},{"w":13.0,"p2_5":132.428899055231,"p50":135.564110079679,"p97_5":138.65210
7363808},{"w":14.0,"p2_5":132.522709119902,"p50":135.624469289899,"p97_5":138.680030861442}
,{"w":15.0,"p2_5":132.614182795835,"p50":135.688557099397,"p97_5":138.717560300493},{"w":16.0
,"p2_5":132.704465127751,"p50":135.755305205275,"p97_5":138.761482882755},{"w":17.0,"p2_5":1
32.794070497111,"p50":135.822983403305,"p97_5":138.807890710369},{"w":18.0,"p2_5":132.88367
0442359,"p50":135.889844380909,"p97_5":138.85268738329},{"w":19.0,"p2_5":132.973978176949,"
p50":135.954136248963,"p97_5":138.891724798506},{"w":20.0,"p2_5":133.064536014785,"p50":136.
014066249553,"p97_5":138.921909606636},{"w":21.0,"p2_5":133.150927870713,"p50":136.0679659
59851,"p97_5":138.944240294802},{"w":22.0,"p2_5":133.228427097607,"p50":136.114732469878,"p
97_5":138.961136292706},{"w":23.0,"p2_5":133.292532602234,"p50":136.153860230106,"p97_5":13
8.975980462825},{"w":24.0,"p2_5":133.338400192792,"p50":136.185365069724,"p97_5":138.993521
42687},{"w":25.0,"p2_5":133.361923063695,"p50":136.209904506837,"p97_5":139.019056798682},{"
w":26.0,"p2_5":133.363473541066,"p50":136.228026737762,"p97_5":139.053305792599},{"w":27.0,"
p2_5":133.347874429243,"p50":136.240140510325,"p97_5":139.092377563569},{"w":28.0,"p2_5":13
3.320487455043,"p50":136.247180245905,"p97_5":139.13289408689},{"w":29.0,"p2_5":133.2852871
254,"p50":136.250291481708,"p97_5":139.173245477339},{"w":30.0,"p2_5":133.245681773509,"p50"
:136.250845285778,"p97_5":139.212819901723},{"w":31.0,"p2_5":133.204397057965,"p50":136.250
382751805,"p97_5":139.252006524994},{"w":32.0,"p2_5":133.159967692643,"p50":136.25013117823
5,"p97_5":139.294645917932},{"w":33.0,"p2_5":133.10866107132,"p50":136.250201963995,"p97_5":
139.344574889844},{"w":34.0,"p2_5":133.047792680998,"p50":136.250068838614,"p97_5":139.4033
49421501},{"w":35.0,"p2_5":132.978795018984,"p50":136.249535790122,"p97_5":139.46917962660
1},{"w":36.0,"p2_5":132.904094842124,"p50":136.248838717156,"p97_5":139.540165395498},{"w":37
.0,"p2_5":132.825406316489,"p50":136.24808369627,"p97_5":139.614845546332},{"w":38.0,"p2_5":1
32.743547773356,"p50":136.247153368282,"p97_5":139.692189564768}]},"neutrofili":{"hasLow":true,
"rows":[{"w":11.0,"p2_5":3.55825180804972,"p50":6.22709258208747,"p97_5":10.3904337321706},{"
w":12.0,"p2_5":3.59299825083846,"p50":6.26664929361204,"p97_5":10.4268414793735},{"w":13.0,"
p2_5":3.62799203399424,"p50":6.30645465174958,"p97_5":10.4635604774577},{"w":14.0,"p2_5":3.6
6372800420748,"p50":6.34650722493292,"p97_5":10.4993956523624},{"w":15.0,"p2_5":3.701123954

9384,"p50":6.38680422255999,"p97_5":10.5321618280765},{"w":16.0,"p2_5":3.74150779807334,"p5
0":6.42734210601858,"p97_5":10.5587521696553},{"w":17.0,"p2_5":3.78600298932353,"p50":6.4681
1800762478,"p97_5":10.5766446182019},{"w":18.0,"p2_5":3.83382373783046,"p50":6.50913046634
619,"p97_5":10.5878917664214},{"w":19.0,"p2_5":3.88322452606297,"p50":6.55037773612324,"p97
_5":10.5967144370528},{"w":20.0,"p2_5":3.93241870917929,"p50":6.59185636957577,"p97_5":10.60
72674662574},{"w":21.0,"p2_5":3.97950203355878,"p50":6.63356138773046,"p97_5":10.6238110280
186},{"w":22.0,"p2_5":4.02254148151734,"p50":6.6754888312459,"p97_5":10.6505384176338},{"w":2
3.0,"p2_5":4.0602393432531,"p50":6.71763689802566,"p97_5":10.6901491049331},{"w":24.0,"p2_5":
4.09253072634433,"p50":6.76000630656975,"p97_5":10.7426135853198},{"w":25.0,"p2_5":4.119488
35178001,"p50":6.80259949763791,"p97_5":10.8076813767171},{"w":26.0,"p2_5":4.1415640430993
6,"p50":6.84542005792941,"p97_5":10.8843353446634},{"w":27.0,"p2_5":4.15960687393329,"p50":6.
8884721244728,"p97_5":10.9707294954997},{"w":28.0,"p2_5":4.17446862417809,"p50":6.93175937
771934,"p97_5":11.065036880574},{"w":29.0,"p2_5":4.18675769547179,"p50":6.97528318191997,"p
97_5":11.1659750052837},{"w":30.0,"p2_5":4.19696142162617,"p50":7.01904262452294,"p97_5":11.
2725229288228},{"w":31.0,"p2_5":4.20532566226746,"p50":7.06303570216134,"p97_5":11.38419798
67212},{"w":32.0,"p2_5":4.21103847869385,"p50":7.10726245874884,"p97_5":11.5029634835918},{"
w":33.0,"p2_5":4.21297940464814,"p50":7.15172626347139,"p97_5":11.6315844377768},{"w":34.0,"p
2_5":4.2106176746675,"p50":7.1964334541936,"p97_5":11.7715703996628},{"w":35.0,"p2_5":4.2047
051449451,"p50":7.24139206261799,"p97_5":11.9214778550531},{"w":36.0,"p2_5":4.1961812481393
9,"p50":7.2866097536727,"p97_5":12.0793694403785},{"w":37.0,"p2_5":4.18579039460572,"p50":7.3
3209516284997,"p97_5":12.243702726711},{"w":38.0,"p2_5":4.17405814694432,"p50":7.3778574146
2309,"p97_5":12.4134008596906}]},"rdw":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":12.1955647387771,
"p50":13.3993676399744,"p97_5":15.6325427817023},{"w":12.0,"p2_5":12.1926053633771,"p50":13.
3980437530238,"p97_5":15.6370913239039},{"w":13.0,"p2_5":12.1946318662819,"p50":13.3996584
951318,"p97_5":15.6370397160855},{"w":14.0,"p2_5":12.2041416196486,"p50":13.405739161558,"p
97_5":15.6303594582798},{"w":15.0,"p2_5":12.2207713523057,"p50":13.4157646446118,"p97_5":15.
6162585381493},{"w":16.0,"p2_5":12.240674250653,"p50":13.4264347826144,"p97_5":15.5941028072109},{"w":17.0,"p2_5":12.2575200040937,"p50":13.4317566717376,"p97_5":15.5601811924928},{"w":18.0,"p2_5":12.2642027387362,"p50":13.4247393853779,"p97_5":15.5090484082768},{"w":19.0,"p2_5":12.2557409041247,"p50":13.4006501211849,"p97_5":15.4375203237245},{"w":20.0,"p2_5":12.2307865147201,"p50":13.3587622691081,"p97_5":15.3469728192686},{"w":21.0,"p2_5":12.1900924342113,"p50":13.3007617940885,"p97_5":15.2417340627709},{"w":22.0,"p2_5":12.1365130533482,"p50":13.2306102291545,"p97_5":15.1285394087046},{"w":23.0,"p2_5":12.0752613145436,"p50":13.1549571015719,"p97_5":15.0174164793203},{"w":24.0,"p2_5":12.0139265157537,"p50":13.0833216684578,"p97_5":14.92239276899},{"w":25.0,"p2_5":11.9607454150579,"p50":13.0259137800235,"p97_5":14.8583063825821},{"w":26.0,"p2_5":11.9209491982123,"p50":12.9892150364131,"p97_5":14.834750456353},{"w":27.0,"p2_5":11.8954351468516,"p50":12.9746071688344,"p97_5":14.854876513728},{"w":28.0,"p2_5":11.8816444497564,"p50":12.9797159339173,"p97_5":14.9181157027743},{"w":29.0,"p2_5":11.8760767301726,"p50":13.000203048662,"p97_5":15.0195430630424},{"w":30.0,"p2_5":11.8758827946169,"p50":13.0318981172179,"p97_5":15.1531210802106},{"w":31.0,"p2_5":11.879777402038,"p50":13.0723815737338,"p97_5":15.3149400412324},{"w":32.0,"p2_5":11.8879271392134,"p50":13.1212176684911,"p97_5":15.5045196405994},{"w":33.0,"p2_5":11.8991509172488,"p50":13.1765385945938,"p97_5":15.719756712803},{"w":34.0,"p2_5":11.9099686855815,"p50":13.2343316321596,"p97_5":15.957278920421},{"w":35.0,"p2_5":11.9151534561431,"p50":13.2895974129423,"p97_5":16.2163485170959},{"w":36.0,"p2_5":11.9117346380473,"p50":13.3399521997097,"p97_5":16.5007327932386},{"w":37.0,"p2_5":11.8990571407869,"p50":13.3847637246548,"p97_5":16.8136601395004},{"w":38.0,"p2_5":11.8785899567595,"p50":13.4248064395342,"p97_5":17.1555047293383}]},"se":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":4.39186719010877,"p50":16.2716793865617,"p97_5":41.2204722004088},{"w":12.0,"p2_5":4.48046602723865,"p50":16.5999342743794,"p97_5":42.0520287445424},{"w":13.0,"p2_5":4.57085224332636,"p50":16.9348113244997,"p97_5":42.9003609791633},{"w":14.0,"p2_5":4.66306424839065,"p50":17.276452844393,"p97_5":43.7658294067736},{"w":15.0,"p2_5":4.75714285814407,"p50":17.6250100545219,"p97_5":44.6488171088444},{"w":16.0,"p2_5":4.85313060574017,"p50":17.9806405383944,"p97_5":45.5497232861249},{"w":17.0,"p2_5":4.95107086300632,"p50":18.3435049867687,"p97_5":46.468955010853},{"w":18.0,"p2_5":5.05100727906562,"p50":18.713765117772,"p97_5":47.4069219578632},{"w":19.0,"p2_5":5.15298392160485,"p50":19.091584200292,"p97_5":48.3640377304773},{"w":20.0,"p2_5":5.25704571945777,"p50":19.4771286937288,"p97_5":49.34072401443},{"w":21.0,"p2_5":5.36323932998773,"p50":19.8705714616104,"p97_5":50.3374187188075},{"w":22.0,"p2_5":5.4716133101178,"p50":20.2720924052522,"p97_5":51.3545775812751},{"w":23.0,"p2_5":5.58221811011341,"p50":20.6818784407217,"p97_5":52.3926741097217},{"w":24.0,"p2_5":5.69510580574795,"p50":21.1001225065236,"p97_5":53.4521970684651},{"w":25.0,"p2_5

":5.81032889889638,"p50":21.5270191198506,"p97_5":54.5336392210572},{"w":26.0,"p2_5":5.92793
868999733,"p50":21.9627583466253,"p97_5":55.6374820548047},{"w":27.0,"p2_5":6.047984615204
38,"p50":22.4075233456743,"p97_5":56.7641895595112},{"w":28.0,"p2_5":6.17051463805827,"p50":
22.861491819857,"p97_5":57.91421190357},{"w":29.0,"p2_5":6.29557617095944,"p50":23.32483943
00814,"p97_5":59.087994082572},{"w":30.0,"p2_5":6.42321666461328,"p50":23.7977419791738,"p9
7_5":60.2859814516242},{"w":31.0,"p2_5":6.55348390989414,"p50":24.2803765302719,"p97_5":61.5
086225585358},{"w":32.0,"p2_5":6.68642592520576,"p50":24.7729209895001,"p97_5":62.75636808
66247},{"w":33.0,"p2_5":6.82209065673935,"p50":25.2755529954383,"p97_5":64.0296680414482},{"
w":34.0,"p2_5":6.96052622797622,"p50":25.7884508435187,"p97_5":65.3289740925439},{"w":35.0,"
p2_5":7.10178164420193,"p50":26.3117960962205,"p97_5":66.6547461857445},{"w":36.0,"p2_5":7.2
4590800606679,"p50":26.8457780792591,"p97_5":68.0074639332156},{"w":37.0,"p2_5":7.39295995
40027,"p50":27.390599233089,"p97_5":69.3876401702293},{"w":38.0,"p2_5":7.54299587181573,"p5
0":27.9464758672049,"p97_5":70.7958228660092}]},"trigliceridi":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_
5":0.600937201668496,"p50":1.10965120398936,"p97_5":2.27192168603914},{"w":12.0,"p2_5":0.622
436941817492,"p50":1.14992290935115,"p97_5":2.35597480216255},{"w":13.0,"p2_5":0.6447046335
86247,"p50":1.19165488906211,"p97_5":2.44313830629733},{"w":14.0,"p2_5":0.667766944947388,"
p50":1.23489869085554,"p97_5":2.53352446496831},{"w":15.0,"p2_5":0.691651063907664,"p50":1.2
7970693016898,"p97_5":2.62724805212008},{"w":16.0,"p2_5":0.716384801184168,"p50":1.32613348
328516,"p97_5":2.72442675571352},{"w":17.0,"p2_5":0.741996931934077,"p50":1.37423412325627,
"p97_5":2.82518249476144},{"w":18.0,"p2_5":0.768517220179312,"p50":1.4240665698005,"p97_5":2
.92964153626585},{"w":19.0,"p2_5":0.795976470795976,"p50":1.47569058860695,"p97_5":3.037934
70915478},{"w":20.0,"p2_5":0.824406637683915,"p50":1.5291681955021,"p97_5":3.1501978361042
5},{"w":21.0,"p2_5":0.853841030810457,"p50":1.58456404661939,"p97_5":3.26657255592598},{"w":2
2.0,"p2_5":0.884314343529841,"p50":1.64194549582846,"p97_5":3.38720646233552},{"w":23.0,"p2_
5":0.915862711107681,"p50":1.70138270932446,"p97_5":3.51225335852042},{"w":24.0,"p2_5":0.948
523768354393,"p50":1.76294877855948,"p97_5":3.64187350834502},{"w":25.0,"p2_5":0.982336579
832854,"p50":1.8267195977674,"p97_5":3.77623340537396},{"w":26.0,"p2_5":1.01734181008474,"p
50":1.89277418389803,"p97_5":3.91550644541829},{"w":27.0,"p2_5":1.05358191179987,"p50":1.961
19503338334,"p97_5":4.05987368507169},{"w":28.0,"p2_5":1.09110127538328,"p50":2.03206841154
646,"p97_5":4.20952447367703},{"w":29.0,"p2_5":1.12994600461753,"p50":2.10548394445952,"p97
_5":4.36465563706143},{"w":30.0,"p2_5":1.17016393975771,"p50":2.18153466829131,"p97_5":4.525
47159962701},{"w":31.0,"p2_5":1.21180475263979,"p50":2.26031721392737,"p97_5":4.69218479001
909},{"w":32.0,"p2_5":1.25492005124222,"p50":2.34193201410506,"p97_5":4.8650161075561},{"w":3
3.0,"p2_5":1.29956347793401,"p50":2.42648350038772,"p97_5":5.04419537238292},{"w":34.0,"p2_5
":1.3457908214336,"p50":2.51408032313318,"p97_5":5.229961816199},{"w":35.0,"p2_5":1.39366004
590534,"p50":2.60483541585302,"p97_5":5.42256424710217},{"w":36.0,"p2_5":1.44323085398846,"
p50":2.69886518845261,"p97_5":5.62225940109574},{"w":37.0,"p2_5":1.49456451864751,"p50":2.79
62892103668,"p97_5":5.82931127753512},{"w":38.0,"p2_5":1.5477239503114,"p50":2.897230337249
73,"p97_5":6.04399140865582}]},"trombociti":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":162.516981341
222,"p50":233.120185021387,"p97_5":355.720587709635},{"w":12.0,"p2_5":160.110365779139,"p50"
:232.096494208956,"p97_5":354.108114669604},{"w":13.0,"p2_5":157.691546028941,"p50":231.0875
36537845,"p97_5":352.317832072289},{"w":14.0,"p2_5":155.278104054143,"p50":230.10294195904
9,"p97_5":350.311380348094},{"w":15.0,"p2_5":152.875663411758,"p50":229.151228199698,"p97_5"
:348.138630893198},{"w":16.0,"p2_5":150.474723077118,"p50":228.238310943256,"p97_5":345.9148
65366939},{"w":17.0,"p2_5":148.062599646128,"p50":227.367586782104,"p97_5":343.73580356298
2},{"w":18.0,"p2_5":145.631930301018,"p50":226.538736830703,"p97_5":341.645049922801},{"w":19
.0,"p2_5":143.175016505037,"p50":225.748486691237,"p97_5":339.654241251612},{"w":20.0,"p2_5":
140.687027996575,"p50":224.992234046756,"p97_5":337.756458361758},{"w":21.0,"p2_5":138.1976
03171147,"p50":224.267098841555,"p97_5":335.918873557847},{"w":22.0,"p2_5":135.765467548165
,"p50":223.573064513246,"p97_5":334.127015313727},{"w":23.0,"p2_5":133.46795901251,"p50":222.
912018416071,"p97_5":332.390480667766},{"w":24.0,"p2_5":131.387777486976,"p50":222.2861601
51842,"p97_5":330.731005203679},{"w":25.0,"p2_5":129.607426635361,"p50":221.697315736718,"p
97_5":329.161294064826},{"w":26.0,"p2_5":128.171846483424,"p50":221.14491099473,"p97_5":327.
704163372442},{"w":27.0,"p2_5":127.075283187369,"p50":220.625358929087,"p97_5":326.3869923
35328},{"w":28.0,"p2_5":126.278289401428,"p50":220.13302466656,"p97_5":325.215577751937},{"w
":29.0,"p2_5":125.702815450527,"p50":219.662773609365,"p97_5":324.206130471569},{"w":30.0,"p2
_5":125.252358610388,"p50":219.210327140782,"p97_5":323.384757844509},{"w":31.0,"p2_5":124.8
23642731547,"p50":218.772285944844,"p97_5":322.786974185871},{"w":32.0,"p2_5":124.28875028
9427,"p50":218.346462526837,"p97_5":322.472759647765},{"w":33.0,"p2_5":123.522186946337,"p5
0":217.930884144208,"p97_5":322.519099285662},{"w":34.0,"p2_5":122.441862050398,"p50":217.52

3937269785,"p97_5":322.980919060714},{"w":35.0,"p2_5":121.042422687912,"p50":217.124847885
061,"p97_5":323.852943919739},{"w":36.0,"p2_5":119.335565232185,"p50":216.732869647949,"p97
_5":325.132957365453},{"w":37.0,"p2_5":117.361904451371,"p50":216.346415431087,"p97_5":326.7
8043289356},{"w":38.0,"p2_5":115.191107283198,"p50":215.963210119618,"p97_5":328.7058120093
98}]},"uibc":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":15.2878771048123,"p50":38.4044955535941,"p97
_5":70.3161319877974},{"w":12.0,"p2_5":17.1326243954182,"p50":39.9638878235941,"p97_5":71.64
71909899682},{"w":13.0,"p2_5":19.052967706355,"p50":41.5780677652414,"p97_5":72.9638197419
792},{"w":14.0,"p2_5":21.0478536529967,"p50":43.2486438843032,"p97_5":74.2365470665566},{"w":
15.0,"p2_5":23.1004785667185,"p50":44.9807798061236,"p97_5":75.4604085890881},{"w":16.0,"p2_
5":25.1872744022282,"p50":46.7839084771544,"p97_5":76.6663765517433},{"w":17.0,"p2_5":27.296
4864642367,"p50":48.6726808741715,"p97_5":77.9069626207026},{"w":18.0,"p2_5":29.4138754108
074,"p50":50.6466658713709,"p97_5":79.2141758723574},{"w":19.0,"p2_5":31.5164102927776,"p50"
:52.689070904593,"p97_5":80.5957776958225},{"w":20.0,"p2_5":33.5753682032647,"p50":54.77492
64977687,"p97_5":82.0468652579324},{"w":21.0,"p2_5":35.5733965147512,"p50":56.891393399333
3,"p97_5":83.5766247271413},{"w":22.0,"p2_5":37.4948309134817,"p50":59.0280857660031,"p97_5"
:85.1960802316195},{"w":23.0,"p2_5":39.3190324544231,"p50":61.1640081148315,"p97_5":86.89248
03928644},{"w":24.0,"p2_5":41.0169018990781,"p50":63.2576031003963,"p97_5":88.610428606104
8},{"w":25.0,"p2_5":42.5555886784749,"p50":65.2651799338081,"p97_5":90.2907555330962},{"w":26
.0,"p2_5":43.9058581796878,"p50":67.1548531532978,"p97_5":91.8910251378603},{"w":27.0,"p2_5":
45.0413622410014,"p50":68.9055914703144,"p97_5":93.3831869133006},{"w":28.0,"p2_5":45.93073
33922132,"p50":70.4905032546114,"p97_5":94.7278531507932},{"w":29.0,"p2_5":46.5592357970729
,"p50":71.876687592941,"p97_5":95.8572870152363},{"w":30.0,"p2_5":46.9304421304705,"p50":73.0
363478891273,"p97_5":96.7025216839138},{"w":31.0,"p2_5":47.0596003334801,"p50":73.95867248
75493,"p97_5":97.2251459376462},{"w":32.0,"p2_5":46.9612458311194,"p50":74.6569147259822,"p9
7_5":97.4401499616835},{"w":33.0,"p2_5":46.6623179896012,"p50":75.1608838705852,"p97_5":97.3
915503126855},{"w":34.0,"p2_5":46.2035633673319,"p50":75.5140101135359,"p97_5":97.144738425
4741},{"w":35.0,"p2_5":45.6331976185558,"p50":75.7711712326171,"p97_5":96.783053063365},{"w":
36.0,"p2_5":45.0075160641893,"p50":75.987016077335,"p97_5":96.3842418144877},{"w":37.0,"p2_5
":44.3814253095857,"p50":76.205139370353,"p97_5":96.0072358621808},{"w":38.0,"p2_5":43.79781
76948326,"p50":76.4482866830541,"p97_5":95.6817176232281}]},"ukupni-
proteini":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":63.0869087428712,"p50":68.4718840667679,"p97_5
":74.5136406921912},{"w":12.0,"p2_5":62.7447232889018,"p50":68.2711192706953,"p97_5":74.4937
602764005},{"w":13.0,"p2_5":62.3994481173516,"p50":68.0710176683381,"p97_5":74.480763779146
6},{"w":14.0,"p2_5":62.0524566667129,"p50":67.8719273732958,"p97_5":74.4738096775406},{"w":15
.0,"p2_5":61.7096014829929,"p50":67.6744596645383,"p97_5":74.4668130608699},{"w":16.0,"p2_5":
61.381375435395,"p50":67.4793596891235,"p97_5":74.4477309322174},{"w":17.0,"p2_5":61.078394
2218495,"p50":67.2872678260776,"p97_5":74.4037711697171},{"w":18.0,"p2_5":60.8059380854438,
"p50":67.0985609587446,"p97_5":74.3283170770822},{"w":19.0,"p2_5":60.5662146369375,"p50":66.
91341947129,"p97_5":74.2183533254488},{"w":20.0,"p2_5":60.3606060197352,"p50":66.731883915
5773,"p97_5":74.0717447601862},{"w":21.0,"p2_5":60.1886317672658,"p50":66.5538257304519,"p9
7_5":73.8885924999676},{"w":22.0,"p2_5":60.0489707434751,"p50":66.3790075194419,"p97_5":73.6
700377674179},{"w":23.0,"p2_5":59.9371712376059,"p50":66.2071906482194,"p97_5":73.42152626
69399},{"w":24.0,"p2_5":59.8434173774063,"p50":66.0382122280005,"p97_5":73.1558472382933},{"
w":25.0,"p2_5":59.7574325190223,"p50":65.8718228097929,"p97_5":72.8861226872025},{"w":26.0,"
p2_5":59.6682662821203,"p50":65.7077174007038,"p97_5":72.6260848705864},{"w":27.0,"p2_5":59.
5644520986882,"p50":65.5456460010158,"p97_5":72.3901119843851},{"w":28.0,"p2_5":59.43588264
21599,"p50":65.3855860771666,"p97_5":72.1912379662685},{"w":29.0,"p2_5":59.2802021486815,"p
50":65.2277054596684,"p97_5":72.0328466631825},{"w":30.0,"p2_5":59.0986328257369,"p50":65.07
21338504295,"p97_5":71.9137003807892},{"w":31.0,"p2_5":58.8925882995279,"p50":64.918795842
7502,"p97_5":71.8319815255819},{"w":32.0,"p2_5":58.6659731824677,"p50":64.7674390236238,"p9
7_5":71.7822908025967},{"w":33.0,"p2_5":58.4232715432558,"p50":64.6176705910902,"p97_5":71.7
581557175585},{"w":34.0,"p2_5":58.1682220452071,"p50":64.469055998778,"p97_5":71.753948915
1091},{"w":35.0,"p2_5":57.9031270360046,"p50":64.321258112924,"p97_5":71.7661228437774},{"w":
36.0,"p2_5":57.6304009539165,"p50":64.174158482277,"p97_5":71.791432811623},{"w":37.0,"p2_5":
57.3518805771463,"p50":64.0277032655224,"p97_5":71.8275031194762},{"w":38.0,"p2_5":57.06865
15854956,"p50":63.8818036062859,"p97_5":71.8728498400131}]},"urati":{"hasLow":true,"rows":[{"w":
11.0,"p2_5":114.016528617151,"p50":174.459275742863,"p97_5":252.270867890888},{"w":12.0,"p2_
5":114.924717067194,"p50":175.492579669816,"p97_5":254.121131972347},{"w":13.0,"p2_5":115.97
2976802405,"p50":176.739015679597,"p97_5":256.288779394873},{"w":14.0,"p2_5":117.3892800007
94,"p50":178.544050537299,"p97_5":259.276967684847},{"w":15.0,"p2_5":119.276992533042,"p50":

181.061331297582,"p97_5":263.312833992363},{"w":16.0,"p2_5":121.577111621918,"p50":184.197390610462,"p97_5":268.265011742794},{"w":17.0,"p2_5":124.222406659465,"p50":187.847115721442,"p97_5":273.984458049588},{"w":18.0,"p2_5":127.146054246101,"p50":191.906869978031,"p97_5":280.323473777981},{"w":19.0,"p2_5":130.274943748235,"p50":196.264371204127,"p97_5":287.120888478988},{"w":20.0,"p2_5":133.509112767456,"p50":200.767825277189,"p97_5":294.156715055969},{"w":21.0,"p2_5":136.676257179233,"p50":205.157979501089,"p97_5":301.05196977848},{"w":22.0,"p2_5":139.573478082745,"p50":209.131608558258,"p97_5":307.360709866107},{"w":23.0,"p2_5":141.976221624408,"p50":212.355228566316,"p97_5":312.589639785973},{"w":24.0,"p2_5":143.61516361784,"p50":214.430795858047,"p97_5":316.147096607088},{"w":25.0,"p2_5":144.115685830327,"p50":214.805998121352,"p97_5":317.209708326065},{"w":26.0,"p2_5":143.483537243348,"p50":213.498153837003,"p97_5":315.791157552846},{"w":27.0,"p2_5":142.2258703545,"p50":211.269103373653,"p97_5":313.008044973811},{"w":28.0,"p2_5":141.042854718913,"p50":209.161669066508,"p97_5":310.401152175945},{"w":29.0,"p2_5":140.453983167514,"p50":207.94420049235,"p97_5":309.113486953203},{"w":30.0,"p2_5":140.812115435135,"p50":208.133740343991,"p97_5":309.921643674659},{"w":31.0,"p2_5":142.345313361675,"p50":210.059909316655,"p97_5":313.328133161594},{"w":32.0,"p2_5":145.076368239497,"p50":213.747915880554,"p97_5":319.384324199024},{"w":33.0,"p2_5":148.917752836953,"p50":219.06068398781,"p97_5":327.899306924262},{"w":34.0,"p2_5":153.742772683749,"p50":225.804622674454,"p97_5":338.596353764609},{"w":35.0,"p2_5":159.444195051956,"p50":233.816015727064,"p97_5":351.241895585914},{"w":36.0,"p2_5":165.935644197593,"p50":242.962805438022,"p97_5":365.648556807905},{"w":37.0,"p2_5":173.107187438963,"p50":253.079394851818,"p97_5":381.577244836766},{"w":38.0,"p2_5":180.818918927981,"p50":263.957512226375,"p97_5":398.722838187338}]},"ureja":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":2.02354355057977,"p50":2.99033196500538,"p97_5":4.90776478095795},{"w":12.0,"p2_5":1.97933055367535,"p50":2.96767407858316,"p97_5":4.89640269463377},{"w":13.0,"p2_5":1.93848992027475,"p50":2.94894073939291,"p97_5":4.88486348348104},{"w":14.0,"p2_5":1.9055861914199,"p50":2.93966055902945,"p97_5":4.88011127954617},{"w":15.0,"p2_5":1.88206436461396,"p50":2.94145283515972,"p97_5":4.88461012903012},{"w":16.0,"p2_5":1.86566825846599,"p50":2.95091694304192,"p97_5":4.894046829968003},{"w":17.0,"p2_5":1.85343635644045,"p50":2.96332958822254,"p97_5":4.90197563337088},{"w":18.0,"p2_5":1.84324875374476,"p50":2.9752681779304,"p97_5":4.90451262078673},{"w":19.0,"p2_5":1.83413301054908,"p50":2.98516974917709,"p97_5":4.90097483172466},{"w":20.0,"p2_5":1.8260346573758,"p50":2.9929222702496,"p97_5":4.89264036897212},{"w":21.0,"p2_5":1.81885282495736,"p50":2.99813837554492,"p97_5":4.87911989896026},{"w":22.0,"p2_5":1.81166130656627,"p50":2.99919354891669,"p97_5":4.8575427109393},{"w":23.0,"p2_5":1.8029424244667,"p50":2.99344236041998,"p97_5":4.82305138018767},{"w":24.0,"p2_5":1.79113729457594,"p50":2.97784701006698,"p97_5":4.76982818234098},{"w":25.0,"p2_5":1.77466171771508,"p50":2.94940516411666,"p97_5":4.692537524477 07},{"w":26.0,"p2_5":1.75297670212324,"p50":2.90847980864182,"p97_5":4.59385053171567},{"w":27.0,"p2_5":1.72726477121527,"p50":2.85989158068975,"p97_5":4.48538360863278},{"w":28.0,"p2_5":1.70051208691065,"p50":2.8114687333803,"p97_5":4.38249163569567},{"w":29.0,"p2_5":1.67532093278313,"p50":2.76977451680902,"p97_5":4.29708678959595},{"w":30.0,"p2_5":1.65293734021715,"p50":2.73891643797338,"p97_5":4.23651266875744},{"w":31.0,"p2_5":1.63326661302755,"p50":2.72047930123673,"p97_5":4.20352931061181},{"w":32.0,"p2_5":1.61642460675229,"p50":2.71437205903365,"p97_5":4.19614120551251},{"w":33.0,"p2_5":1.60337428438682,"p50":2.72136843386111,"p97_5":4.21362915692373},{"w":34.0,"p2_5":1.59509172969703,"p50":2.74243737259102,"p97_5":4.25628505314846},{"w":35.0,"p2_5":1.5913432462975,"p50":2.77687757439212,"p97_5":4.3225969014083},{"w":36.0,"p2_5":1.59113209519779,"p50":2.82269043520798,"p97_5":4.40913054559393},{"w":37.0,"p2_5":1.59323776639237,"p50":2.87760348201304,"p97_5":4.51207706018192},{"w":38.0,"p2_5":1.59625119739856,"p50":2.93918570720509,"p97_5":4.62734654152981}]},"zeljezo":{"hasLow":true,"rows":[{"w":11.0,"p2_5":6.99898304360616,"p50":19.7905842541354,"p97_5":32.5498891521761},{"w":12.0,"p2_5":6.93224673435339,"p50":19.4253763694982,"p97_5":32.3472624091611},{"w":13.0,"p2_5":6.88803510569898,"p50":19.0766331083402,"p97_5":32.1706176039068},{"w":14.0,"p2_5":6.86692997351493,"p50":18.7449873085358,"p97_5":32.0221402719683},{"w":15.0,"p2_5":6.86272190462253,"p50":18.4195509009641,"p97_5":31.8866515670876},{"w":16.0,"p2_5":6.86259988585167,"p50":18.0802464439135,"p97_5":31.7338106864668},{"w":17.0,"p2_5":6.853298911529554,"p50":17.7080520000172,"p97_5":31.5319843420911},{"w":18.0,"p2_5":6.82969460836027,"p50":17.2958515201768,"p97_5":31.261453492356},{"w":19.0,"p2_5":6.79363147934936,"p50":16.8497319241102,"p97_5":30.9205432396575},{"w":20.0,"p2_5":6.74809751064105,"p50":16.3824841547549,"p97_5":30.5217143020476},{"w":21.0,"p2_5":6.68611658758743,"p50":15.8965336297092,"p97_5":30.0709583411478},{"w":22.0,"p2_5":6.5994176178547,"p50":15.3910924721031,"p97_5":29.5705781834416},{"w":23.0,"p2_5":6.48279421561997,"p50":14.8716074265427,"p97_5":29.0374512378436},{"w":24.0,"p2_5":6.33605211809649,"p50":14.3552478724207,"p97_5":28.5191872194066},{"w":25.0,"

p2_5":6.16218199485777,"p50":13.8593859867404,"p97_5":28.0692083614158},{"w":26.0,"p2_5":5.97084538452089,"p50":13.4016602553719,"p97_5":27.737636585785},{"w":27.0,"p2_5":5.77612555261016,"p50":12.9998254050921,"p97_5":27.5716099152209},{"w":28.0,"p2_5":5.59067570115241,"p50":12.6699831066403,"p97_5":27.6200229137449},{"w":29.0,"p2_5":5.42702845109176,"p50":12.423718285232,"p97_5":27.9077260685564},{"w":30.0,"p2_5":5.29412309607721,"p50":12.2648476581326,"p97_5":28.4309335064283},{"w":31.0,"p2_5":5.19451042549407,"p50":12.1883726731308,"p97_5":29.1645997832087},{"w":32.0,"p2_5":5.12386325793832,"p50":12.1845015730634,"p97_5":30.0909269484902},{"w":33.0,"p2_5":5.07752004959786,"p50":12.2437509805369,"p97_5":31.1996112733187},{"w":34.0,"p2_5":5.0504600338983,"p50":12.3555286453079,"p97_5":32.4844545908533},{"w":35.0,"p2_5":5.03510242292214,"p50":12.5049262012583,"p97_5":33.9408232099785},{"w":36.0,"p2_5":5.02380738010849,"p50":12.6766460697616,"p97_5":35.5671805308243},{"w":37.0,"p2_5":5.01218883936498,"p50":12.859814980908,"p97_5":37.3661598810119},{"w":38.0,"p2_5":4.99951620561658,"p50":13.0491835655511,"p97_5":39.3445388247303}]}}};

ŽIVOTOPIS

OSOBNE OBAVIJESTI

Ime	Vesna Šupak Smolčić
Adresa	Lišćevica 30, Čavle
Telefon	+385 98 866 685
E-pošta	vesnasupak@gmail.com, vesna.supak.smolcic@medri.uniri.hr, vesna.supak.smolcic@kbc-rijeka.hr
URL	
MB iz Upisnika znanstvenika	408207
Orcid	http://orcid.org/0000-0002-0539-6513
Scopus Author ID	36998682700
Web of Science ResearcherID	JEZ-3701-2023
OIB	57916826332

Nacionalnost	Hrvatica
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	13. ožujka 1982., Rijeka
Obiteljski status	udana, suprug Tomislav Smolčić, kćeri Uma Smolčić (2016.) i Gita Smolčić (2017.)

RADNO ISKUSTVO

• Datum (od – do)	Od 2007. do danas
• Naziv i sjedište tvrtke zaposlenja	Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka, Cambierieva 17, Rijeka
• Vrsta posla ili područje	zdravstveni radnik, laboratorijska dijagnostika
• Zanimanje i položaj koji obnaša	magistar medicinske biokemije, specijalist medicinske biokemije i laboratorijske medicine Početnik odjela za biokemiju i hematologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku (od 23. ožujka 2021. – danas)
• Osnovne aktivnosti i odgovornosti	Voditelj kvalitete Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku (do 2024.) Informatički koordinator za implementaciju laboratorijskog i bolničkog informacijskog sustava DTS i DTP koordinator za djelatnosti dijagnostike KBC-a Rijeka (2015.-2016.) Organizacija i upravljanje radnim procesima na Odjelu za biokemiju i hematologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Stručni i znanstveni rad u području laboratorijske medicine
• Datum (od – do)	Od 2023. do danas
• Naziv i sjedište tvrtke zaposlenja	Katedra za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, Rijeka
• Vrsta posla ili područje	
• Zanimanje i položaj koji obnaša	asistent
• Osnovne aktivnosti i odgovornosti	Izvođenje seminara i vježbi na kolegiju „Medicinska biokemija“ i „Klinička kemija“, „Medicinska statistika“ i „Računalna obrada laboratorijskih podataka“ na sveučilišnom

	prijediplomskom studiju Medicinsko laboratorijska dijagnostika; izvođenje vježbi na kolegiju „Zdravstvena informatika“ na prediplomskom i diplomskom studiju Sanitarno inženjerstvo, izvođenje vježbi na integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju Medicina na engleskom jeziku iz predmeta Biochemistry II, Medical informatics i Scientific integrity in biomedical research, izvođenje vježbi na integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju Dentalna medicina na engleskom jeziku iz predmeta Medical informatics. izvođenje vježbi na kolegiju „Medicinska statistika“ na poslijediplomskom doktorskom studiju „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru.
• Datum (od – do)	Od 2013. do 2023.
• Naziv i sjedište tvrtke zaposlenja	Katedra za medicinsku informatiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, Rijeka
• Vrsta posla ili područje	
• Zanimanje i položaj koji obnaša	naslovni asistent
• Osnovne aktivnosti i odgovornosti	Izvođenje vježbi na kolegiju „Medicinska informatika“ na diplomskim studijima medicine i dentalne medicine; izvođenje vježbi na kolegiju „Zdravstvena informatika“ na prediplomskom i diplomskom studiju Sanitarno inženjerstvo, izvođenje vježbi na integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju Medicina na engleskom jeziku iz predmeta Biochemistry II, Medical informatics i Scientific integrity in biomedical research, izvođenje vježbi na integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju Dentalna medicina na engleskom jeziku iz predmeta Medical informatics.
• Datum (od – do)	Od 2006. do 2008.
• Naziv i sjedište tvrtke zaposlenja	Medicinska škola u Rijeci, Rijeka
• Vrsta posla ili područje	Nastavnik
• Zanimanje i položaj koji obnaša	Nastavnik predmeta "Medicinska biokemija" i "Hematologija"
• Osnovne aktivnosti i odgovornosti	Samostalno organiziranje i izvođenje teorijskog dijela nastave u III i IV razredu medicinske strukovne škole za zanimanje laborant

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

• Datum (od – do)	2009. - 2013.
• Naziv i vrsta obrazovne ustanove	Specijalistički poslijediplomski studij "Medicinska biokemija i laboratorijska medicina" na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu Specijalističko usavršavanje u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb (2013.)
• Osnovni predmet /zanimanje	specijalizacija iz medicinske biokemije i laboratorijske medicine
• Naslov postignut obrazovanjem	Specijalist medicinske biokemije i laboratorijske medicine

• Datum (od – do)	Od 2008.
• Naziv i vrsta obrazovne ustanove	Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
• Osnovni predmet /zanimanje	Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina“
• Naslov postignut obrazovanjem	

• Datum (od – do)	2000. – 2006.
• Naziv i vrsta obrazovne ustanove	Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
• Osnovni predmet /zanimanje	Integrirani diplomski studij medicinske biokemije
• Naslov postignut obrazovanjem	Magistar medicinske biokemije

• Datum (od – do)	1996. – 2000.
• Naziv i vrsta obrazovne ustanove	Gimnazija Andrije Mohorovičića, Rijeka
• Osnovni predmet /zanimanje	Opći smjer
• Naslov postignut obrazovanjem	

MATERINJI JEZIK Hrvatski

DRUGI JEZICI

• sposobnost čitanja	Engleski, talijanski
• sposobnost pisanja	Engleski
• sposobnost usmenog izražavanja	Engleski

SOCIJALNE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

Članstvo u strukovnim udruženjima:

- Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Zagreb (od 2006.) – 2011.- 2021. godine član Izvršnog odbora Podružnice HDMBLM Istarsko, Primorsko-Goranske i Ličke regije i delegat Skupštine HDMBLM; od 2013. godine član Povjerenstva za znanstveno-stručni razvoj – radna grupa za predanalitiku; od 2023. godine predsjednica Povjerenstva za etiku i deontologiju.
- Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Zagreb (od 2007.) – od 2016. godine predsjednik VI. Područnog vijeća; od 2022. član Povjerenstva za ekonomska pitanja.
- Član Ekspertne grupe zemalja istočne srednje Europe za kvalitetu i sigurnost u predanalitičkoj fazi u organizaciji tvrtke Becton Dickinson – 2014.- 2016. godine
- Hrvatsko društvo za medicinsku informatiku – od 2017. godine
- Europski registar specijalista laboratorijske medicine (Europska federacija za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu) – od 2018. godine
- Hrvatska udruga za znanstvenu komunikaciju ZNAK – član od 2021. godine
- Europsko udruženje urednika znanstvenih časopisa (EASE) – član 2021. i 2022.
- Hrvatsko biometrijsko društvo (2022. – 2024.)

ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

- od 2012. - urednik za znanstveno istraživačku čestitost časopisa Biochemia Medica, Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu
- od 2011. - recenzent časopisa Biochemia Medica
- 2011. - recenzent časopisa Paediatria Croatica
- 2014. - recenzent časopisa Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
- 2015. – član Organizacijskog odbora simpozija Lokus u organizaciji Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i tvrtke Abbott, Mali Lošinj, 2015.
- 2013. - 2015. – član Organizacijskog odbora 8. kongresa Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu s međunarodnim sudjelovanjem, Rijeka, 2015.
- 2016. – predsjednica Organizacijskog odbora simpozija Lokus u organizaciji Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i tvrtke Abbott, Tuhelj, 2016.
- 2016. – recenzent časopisa Laboratory Medicine
- 2017. – član Organizacijskog odbora radionice za znanstveno-istraživačku čestitost u organizaciji časopisa Biochemia Medica, Zagreb, 2017.
- 2016. - 2018. – član Organizacijskog odbora 9. kongresa Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2018.
- 2021. – voditelj i urednik tečaja trajne edukacije Hrvatske komore medicinskih biokemičara „Matematika ili analitika. Može li se laboratorijski nalaz izračunati?“
- 2021. – član Organizacijskog odbora Simpozija Hrvatskog društva za medicinsku informatiku „Medicinska informatika 2021“
- 2022. – predsjednica organizacijskog odbora 33. Simpozija Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu „Laboratorijska dijagnostika arterijske hipertenzije“

<u>Sudjelovanje u znanstvenim projektima</u>

- 2013.-2017. Istraživač na projektu "Odnos prema znanstvenom plagiranju, njegova pojavnost i značajke", voditelj prof.dr.sc. Lidija Bilić-Zulle, spec. med. biokemije i lab. medicine; broj: 13.06.1.2.29 pri Sveučilištu u Rijeci
- 2023.-2025. Istraživač na projektu „Izrada kontinuiranih referentnih krivulja za najčešće biokemijske i hematološke laboratorijske pokazatelje kod trudnica“, voditelj prof.dr.sc. Lidija Bilić-Zulle, spec. med. biokemije i lab. medicine; broj: uniri-iskusni-biomed-23-15 pri Sveučilištu u Rijeci
- Od 2025. suradnik na projektu „Prehrana i mentalno zdravlje: povezanost osi crijeva-mozak i sistemske upale u studentskoj populaciji”, voditelj: doc.dr.sc. Gordana Kenđel Jovanović dipl.ing. nutricionizma; broj: uniri-iz-25-65 pri Sveučilištu u Rijeci.

TEHNIČKE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

Rad na računalu: korisnička programska potpora, programska potpora za statističku raščlambu

DRUGE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

Nagrade i priznanja:

- 1998. – 2002. Stipendija grada Rijeke za osobito nadarene učenike i studente;
- 2002. – 2005. Državna stipendija za osobito nadarene studente
- 2004. - Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu za istraživački rad s temom "Utjecaj deksametazona na ekspresiju galektina-3"
- Nagrada Znanstvenog odbora 10. kongresa Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu s međunarodnim sudjelovanjem za najbolji kongresni sažetak (Šupak-Smolčić V, Tancabel Mačinković A, Pavletić M, Lerga M, Šustić A, Bilić-Zulle L. Evaluation of the diagnostic accuracy of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) in mild traumatic brain injury. Biochem Med 2022;32(Suppl 1):S156)

Ukupno 30 radova u časopisima indeksiranima u WoSCC/JCR i Scopus/SJR, Prema Scopus bazi - 862 citata, prosječno citata po radu: 28,73; h-indeks 11, od čega 14 prvoautorskih

Ukupno 30 pozvanih predavanja na radionicama, simpozijima, webinarima, stručnim sastancima, tečajevima trajne edukacije, javno-zdravstvenim tribinama, domaćim i međunarodnim kongresima

Ukupno 35 posterskih sažetaka na međunarodnim znanstvenim skupovima, od čega 13 prvoautorskih, te 12 posterskih sažetaka na domaćim skupovima od čega 2 prvoautroska.

Autorstvo i suautorstvo skripata

- Šupak-Smolčić V. Prikupljanje, obradba i dostava uzorka mokraće.U: Šimundić AM. ur. Predanalitička faza laboratorijskog rada. Priručnik Hrvatske komore medicinskih biokemičara. Medicinska naklada, Zagreb 2012. str. 63-70.
- Šupak Smolčić V. Analiza sastavnica cijene laboratorijske pretrage. U: Vukasović I, ur. Analize, planovi, komunikacija – ključni čimbenici kvalitete i unaprjeđenja poslovanja medicinsko-biokemijskog laboratorija – tečaj trajnog usavršavanja medicinskih biokemičara (priručnik). Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 1-10.
- Šupak Smolčić V, ur. Matematika ili analitika: može li se laboratorijski nalaz izračunati? - tečaj trajnog usavršavanja medicinskih biokemičara (priručnik). Zagreb: Medicinska naklada; 2021.

VOZAČKA DOZVOLA Da, B-kategorija